

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6401169号
(P6401169)

(45) 発行日 平成30年10月3日 (2018. 10. 3)

(24) 登録日 平成30年9月14日 (2018. 9. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 239/42 (2006. 01)

C O 7 D 239/42 C S P Z

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 P 35/02 (2006. 01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 P 19/02

請求項の数 8 (全 231 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-535838 (P2015-535838)
 (86) (22) 出願日 平成25年10月4日 (2013. 10. 4)
 (65) 公表番号 特表2015-532304 (P2015-532304A)
 (43) 公表日 平成27年11月9日 (2015. 11. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/063549
 (87) 国際公開番号 W02014/055928
 (87) 国際公開日 平成26年4月10日 (2014. 4. 10)
 審査請求日 平成28年10月4日 (2016. 10. 4)
 (31) 優先権主張番号 61/709, 519
 (32) 優先日 平成24年10月4日 (2012. 10. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508087147
 ユニヴァーシティー オブ ユタ リサー
 チ ファウンデーション
 アメリカ合衆国 ユタ州 84108 ソ
 ルト レイク シティ アラビーン ド
 ライヴ 615 スイート 310
 (74) 代理人 100092093
 弁理士 辻居 幸一
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤
 (74) 代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

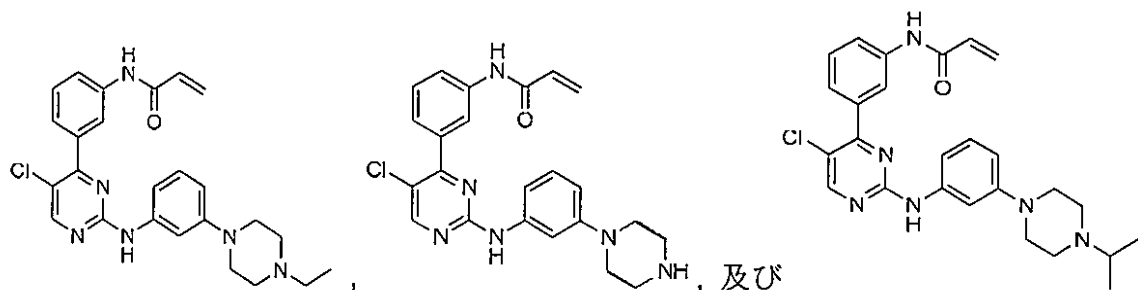
(54) 【発明の名称】 チロシン受容体キナーゼ BTK 阻害剤としての置換 N- (3- (ピリミジン-4-イル) フェニ
 ル) アクリルアミド類似体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】

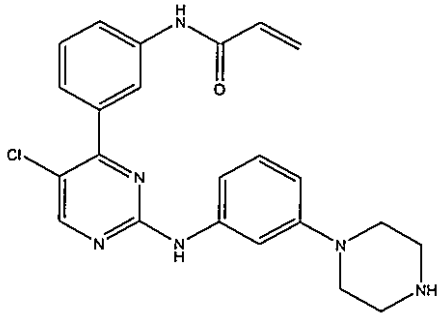


のいずれかに 1 つによって表される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体。

【請求項 2】

前記化合物が、式：

【化 2】



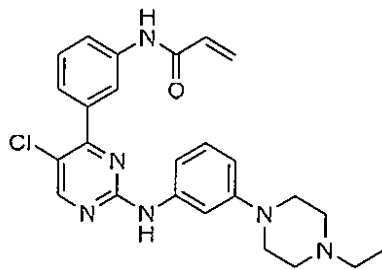
10

によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

前記化合物が、式：

【化 3】



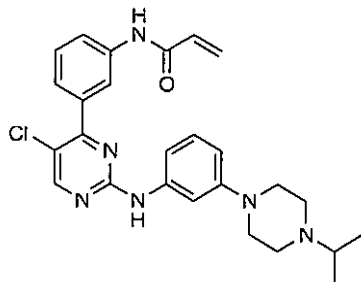
20

によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が、式：

【化 4】



30

によって表される構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

BTK機能不全に関連する無制御な細胞増殖の障害を有する患者において前記障害を治療するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 1 に記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 6】

40

BTK機能不全に関連する無制御な細胞増殖の障害を有する患者において前記障害を治療するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 2 に記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 7】

BTK機能不全に関連する無制御な細胞増殖の障害を有する患者において前記障害を治療するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 3 に記載の少なくとも 1 つの化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項 8】

BTK機能不全に関連する無制御な細胞増殖の障害を有する患者において前記障害を治療するための薬学的組成物であって、有効量の請求項 4 に記載の少なくとも 1 つの化合物

50

を含む、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年10月4日出願の米国仮特許出願第61/709,519号の利益を主張し、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

背景技術

タンパク質キナーゼは、細胞増殖、ゲノム修復、アポトーシス、遊走、および浸潤を含む腫瘍発達に極めて重要な細胞の機能を制御する生化学的なプロセスの大きな割合において、重要な役割を果たす。これらのタンパク質は、多くの場合、リン酸化のプロセスを通して、標的タンパク質の活性を制御する分子の「スイッチ」として機能する。正常な細胞生理機能において、複数のキナーゼの協調は、細胞が、それが設計された様式で機能することを可能にする緊密に制御されたプロセスである。タンパク質キナーゼおよびホスファターゼは、腫瘍化プロセスにおいて顕著な役割を果たす。正常な細胞生理機能は、許容されるレベル内で重要なシグナル経路を保持するために、キナーゼ活性とホスファターゼ活性との間の適切なバランスに左右される。これらのタンパク質をコードする遺伝子における変異は、しばしば、細胞機能の変化のための基礎を築く異常なシグナル伝達を引き起こす。多数のタンパク質キナーゼ経路の変化は、最終的に、腫瘍表現型の特徴である経路に作用する細胞機能の制御解除を引き起こす。

【0003】

非受容体チロシンキナーゼのT e cファミリーのメンバーであるブルトンチロシンキナーゼ(BTK)は、B細胞シグナル経路において、細胞表面B細胞受容体(BCR)刺激と下流の細胞内応答とを結び付ける必須の役割を果たす。ヒトにおけるX連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)表現型およびマウスにおける軽度のX連鎖免疫不全症表現型(XID)を引き起こすBtk遺伝子の変異から明らかであるように、それは、ヒトおよびマウスにおけるBリンパ球の正常な発達および機能のために必要とされる(例えば、D. A. Fruman, et al., (2000), Immunity 13: 1-3)。Btkは、Tリンパ球およびナチュラルキラー細胞を除くすべての造血細胞型において発現され、マクロファージにおけるリポポリサッカリド(LPS)誘導型TNF- α 産生を含むいくつかのTLRおよびサイトカイン受容体シグナル経路に関与し、免疫制御におけるBTKの一般的な役割を示唆する。

【0004】

BTKは、アミノ末端プレクストリン相同(PH)ドメイン、続いて、T e c相同(TH)ドメイン、制御性Src相同(SH3、SH2)ドメイン、およびC末端キナーゼ(SH1)ドメインを含有する。刺激されていないB細胞では、Btkは細胞質に局在化し、そこでは、恐らく基質の活性部位への到達を遮断するキナーゼドメインとSH2および/またはSH3ドメインとの間の分子内相互作用から生じる三次立体配座のため、触媒的に不活性である。BCR刺激の後、BTKは、N末端PHドメインと細胞膜ホスホイノシチドとの間の相互作用を介して細胞膜に動員される。次いで、膜結合性BTKは、Srcファミリーキナーゼによって、活性化ループにおいてTyr551でリン酸化される。Tyr223でのその後のBTK自己リン酸化は、活性立体配座を安定させ、BTKキナーゼ活性を完全に活性化する。活性化されたBTKは、ホスホリパーゼ(PLC)をリン酸化して、カルシウム動員を開始し、二次シグナルとしてジアシルグリセロール(DAG)を生成し、最終的に、転写活性化およびBCR刺激の増幅をもたらす。

【0005】

要約すると、BTKは、哺乳類の癌において頻繁に変化するいくつかのシグナル経路の中心的な活性化因子であるため、治療介入に対する魅力的な標的となる。それゆえに、当該技術分野において、BTKの効果的な阻害剤に対する多大な必要性が存在する。

【発明の概要】

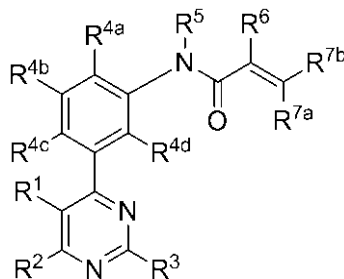
【0006】

本明細書で具体化され、広く記載される本発明の目的（複数可）に従って、本発明は、1つの態様では、PI3K/Akt経路の阻害剤として有用な化合物、BTKの阻害剤として有用な化合物、それを作製する方法、それを含む薬学的組成物、およびそれを使用して無制御な細胞増殖の障害を治療する方法に関する。

【0007】

式：

【化1】



10

によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアル

20

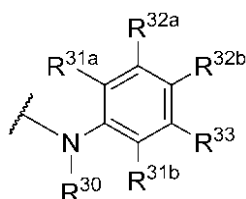
30

40

50

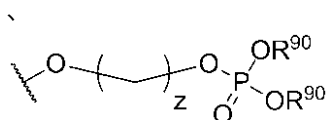
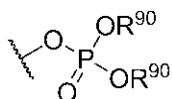
キル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alky oxy)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよびC 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2$ R^{22} から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、 R^3 が、式：

【化 2】

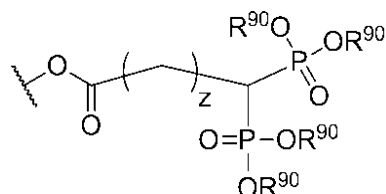


によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alky oxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alky oxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および $-SO_2 R^{15}$ から選択され、各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alky oxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alky oxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、 $-SO_2 R^{16}$ 、ならびに式：

【化 3】



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立し

て、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、 R^{33} が、 $-C y^2$ 、 $-O-(C R^{51a} R^{51b})_m-C y^2$ 、および $-N R^{50}-(C R^{51a} R^{51b})_m-C y^2$ から選択され、 m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、 R^{50} が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および C 1 - C 3 アルキルから選択され、 $C y^2$ が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、 R^5 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^6 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および $-(C 1 - C 3 \text{ アルキル})-N(C 1 - C 3 \text{ アルキル})(C 1 - C 3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体が開示される。

10

【0008】

治療有効量の、1 つ以上の開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体、ならびに薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物もまた開示される。

20

【0009】

哺乳動物における無制御な細胞増殖の障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、有効量の少なくとも 1 つの開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含み、それにより障害を治療する方法もまた開示される。

【0010】

哺乳動物における炎症性障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、有効量の少なくとも 1 つの開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含み、それにより障害を治療する方法。

30

【0011】

哺乳動物におけるキナーゼ活性を減少させるための方法であって、哺乳動物に、有効量の少なくとも 1 つの開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含み、それにより哺乳動物におけるキナーゼ活性を減少させる方法もまた開示される。

【0012】

少なくとも 1 つの細胞においてキナーゼ活性を減少させるための方法であって、少なくとも 1 つの細胞を有効量の少なくとも 1 つの開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体と接触させるステップを含み、それにより細胞中のキナーゼ活性を減少させる方法もまた開示される。

40

【0013】

開示される化合物、開示される作製される生成物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体の使用もまた開示される。

【0014】

哺乳動物におけるキナーゼ機能不全に関連する障害の治療のための薬の製造における、開示される化合物、開示される作製される生成物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体の使用もまた開示される。

【0015】

哺乳動物において BTK チロシンキナーゼを阻害するための薬の製造のための方法であ

50

って、少なくとも1つの開示される化合物または少なくとも1つの開示される作製される生成物を薬学的に許容される担体または希釈剤に組み合わせることを含む方法もまた開示される。

【0016】

少なくとも1つの開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体、ならびに(a)キナーゼ活性を増加させる少なくとも1つの既知の薬剤、(b)キナーゼ活性を減少させる少なくとも1つの既知の薬剤、(c)無制御な細胞増殖の障害を治療するための少なくとも1つの既知の薬剤、(d)無制御な細胞増殖に関連する障害を治療するための説明書、または(e)炎症性障害を治療するための説明書のうちの1つ以上を含む、キットもまた開示される。

10

【0017】

本発明の態様は、システム法定クラスのような特定の法定クラスにおいて記載され、特許請求され得るが、これは便宜上のものにすぎず、当業者であれば、本発明のそれぞれの態様が、任意の法定クラスにおいて記載され、特許請求され得ることを理解するであろう。明示的に別途定められた場合を除き、本明細書に示される任意の方法または態様は、そのステップが特定の順で行われることを要求するものと解釈されることを決して意図しない。したがって、方法の請求項が、その請求項または説明においてそのステップが特定の順序に限定されることを具体的に定めていない場合には、いかなる点においても、順序が推定されることを決して意図しない。このことは、ステップもしくは操作フローの配置、文法構成もしくは句読点から生じる明白な意味、または本明細書に記載される態様の数もしくはタイプに関する理論的な事項を含む、解釈のための可能性のあるいかなる明示的ではない根拠にも適用される。

20

【0018】

本明細書に組み込まれ、かつその一部分を構成する添付図面は、いくつかの態様を例示し、説明とともに本発明の原理を説明するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】B細胞活性化のためのシグナル伝達ネットワークの略図を示す。

【図2】BTKの阻害による骨髄中の多発性骨髄腫細胞および活性化された破骨細胞上の二重効果に関するモデルの概略図を示す。

30

【図3】代表的な開示される化合物に関するチトクロムP450酵素の阻害の用量応答曲線。

【図4】代表となる開示される化合物の広範なキナーゼスクリーン(451のキナーゼ)から得られた代表的な相互作用マッピングを示す。パネルA：ヒトカイノームにおけるコアキナーゼに関するマップ、パネルB：ヒトカイノームにおける非定型キナーゼおよび変異型キナーゼに関するマップ。

【図5】代表的な開示されるキナーゼの6つのキナーゼアッセイに関する代表的な用量応答データを示す。パネルA：BMX/ETKキナーゼアッセイ、パネルB：BTKキナーゼアッセイ、パネルC：EGFR(T790M)キナーゼアッセイ、パネルD：JAK3キナーゼアッセイ、およびパネルE：TECキナーゼアッセイ。

40

【図6】代表的な開示される化合物に関して得られた代表的なHERGアッセイデータを示す。

【図7】代表的な開示される化合物を投与されたマウスにおいて得られた代表的な薬物動態データを示す。パネルA：静脈内投与による化合物の投与(5mg/kg)。パネルB：経口投与による化合物(示されるように、塩基形態またはHCl塩のいずれか)の投与。

【図8】インビトロBTKキナーゼアッセイにおいてアッセイされた代表的な化合物の代表的なデータを示す。

【図9】細胞生存性アッセイにおいてアッセイされた代表的な化合物の代表的なデータを示す。

50

【図10】ラットモデルにおいて評価され、静脈内注射により投与された代表的な化合物の代表的な薬物動態データを示す。

【図11】ラットモデルにおいて評価され、強制経口投与により投与された代表的な化合物の代表的な薬物動態データを示す。

【0020】

本発明のさらなる利点は、以下の説明に部分的に示され、説明から部分的に明らかになるか、または本発明の実施により習得され得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲において、具体的に指摘される要素および組み合わせにより理解され、実現されるだろう。前述の一般的説明および以下の詳細な説明の両方は、例示的および説明的に過ぎず、特許請求される本発明を制限しないことを理解されたい。

10

【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明は、本発明の以下の詳細な説明および本明細書に含まれる実施例を参照することによりさらに容易に理解され得る。

【0022】

本化合物、組成物、物品、システム、デバイス、および/または方法が開示および記載される前に、それらが、別途指示がない限り、特定の合成方法に、または別途指示がない限り、特定の試薬に制限されず、したがって、当然のことながら異なり得ることを理解されたい。また、本明細書に使用される用語は、特定の態様を説明するためのものにすぎず、限定を意図するものではないことを理解されたい。本明細書に記載される方法および材料と同様または同等の任意の方法および材料を、本発明の実践または試験で使用する

20

ことができるが、例となる方法および材料がここで記載される。

【0023】

本明細書で言及されるすべての刊行物は、刊行物を引用するものに関連する方法および/または物質を開示および記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で考察される刊行物は、本願の出願日前の開示に対してのみ提供される。本明細書には、先願発明に基づいて本発明がかかる刊行物に先行する権利がないことが認められると解釈されるものは何もない。さらに、本明細書に提供される刊行物の日付は、実際の刊行日とは異なる可能性があり、独立して確認する必要があると得る。

A. 定義

30

【0024】

本明細書で使用されるとき、有機化合物を含む、化合物に対する命名は、命名のために一般的名称、IUPAC、IUBMB、またはCAS推奨を使用して与えられ得る。1つ以上の立体化学的特徴が存在するとき、立体化学的順位、E/Z表記等を指定するために、立体化学についてのカーン・インゴルド・プレログ則が用いられ得る。当業者は、名称を与えられれば、命名規則を使用した化合物構造の系統的な縮小(systemic reduction)によって、またはCHEMDRAW(商標)(Cambridge software Corporation, U.S.A.)等の市販のソフトウェアによってのいずれかで、化合物の構造を容易に確かめることができる。

【0025】

40

本明細書および添付の特許請求の範囲に使用されるとき、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈上、そうでないとする明確な指示がない限り、複数形の指示対象を含む。故に、例えば、「官能基」、「アルキル」、または「残基」への言及は、2個以上のかかる官能基、アルキル、または残基等の混合物を含む。

【0026】

範囲は、「約」1つの特定値から、および/または「約」別の特定値までとして、本明細書に表すことができる。かかる範囲が表されるとき、さらなる態様は、一方の特定値から、および/または他方の特定値までを含む。同様に、「約」という先行詞の使用によって、値が近似値として示されるとき、特定値は、さらなる態様を形成することが理解されよう。範囲の各々の終点は、他方の終点に関連して、かつ他方の終点から独立して、有意

50

であることがさらに理解されよう。本明細書に開示されるいくつかの値が存在し、各値がまた、その値自体に加えて「約」その特定値として本明細書に開示されることもまた理解される。例えば、値「10」が開示される場合、「約10」もまた開示される。2つの特定の単位の間の各単位がまた、開示されることもまた理解される。例えば、10および15が開示される場合、11、12、13、および14もまた、開示される。

【0027】

本明細書および結びの特許請求の範囲における、組成物中の特定の要素または構成成分の重量部への言及は、重量部が表される組成物または物品中の、その要素または構成成分と、任意の他の要素または構成成分との間の重量関係を表す。故に、2重量部の構成成分Xおよび5重量部の構成成分Yを含有する化合物中において、XおよびYは、2：5の重量比で存在し、さらなる構成成分が化合物中に含有されているかどうかに関わらず、かかる比で存在する。

【0028】

構成成分の重量パーセント（重量％）は、特にそれとは反対の定めのない限り、構成成分を含む製剤または組成物の総重量に基づく。

【0029】

本明細書で使用されるとき、「任意の」または「任意に」という用語は、後述の事象または状況が生じる可能性も生じない可能性もあり、その説明が、該事象または状況が生じる事例、およびそれが生じない事例を含むことを意味する。

【0030】

本明細書で使用されるとき、「BTK」、「受容体チロシンキナーゼBTK」、および「BTK受容体チロシンキナーゼ」という用語は、相互交換可能に使用され、Xq21.3-q22の遺伝子マップ遺伝子座を有するBTK遺伝子によってコードされるタンパク質キナーゼを指す。BTKという用語は、約76281Daの分子量を有する659アミノ酸を有する天然タンパク質を指す。この用語は、EC番号2.7.10.2を有するそのタンパク質を指す。BTKという用語は、スプライスイソ型を含み、また、当業者によって使用される、無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ、AGMX1、AT、ATK、B細胞前駆キナーゼ、BPK、B細胞前駆キナーゼ、ブルトン無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ、ブルトンチロシンキナーゼ、BTK；優性阻害キナーゼ機能不全ブルトンチロシンキナーゼ、IMD1、MGC126261、MGC126262、PSC TK1、チロシンタンパク質キナーゼBTK、およびXLA等の代替的な表示も含む。

【0031】

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類等の脊椎動物であり得る。故に、本明細書に開示される方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、または齧歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を表さない。故に、オスであれメスであれ、成体および新生の対象、ならびに胎仔が包含されることが意図される。一態様では、対象は、哺乳動物である。患者は、疾患または障害に罹患している対象を指す。「患者」という用語は、ヒトおよび獣医学的对象を含む。開示される方法のいくつかの態様では、対象は、投与するステップの前に、タンパク質キナーゼ機能不全に関連する無制御な細胞増殖の障害の治療を必要とすると診断されている。開示される方法のいくつかの態様では、対象は、投与するステップの前に、タンパク質キナーゼの阻害を必要とすると診断されている。

【0032】

本明細書で使用されるとき、「対象」という用語は、哺乳類、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類等の脊椎動物であり得る。故に、本明細書に開示される方法の対象は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、または齧歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を表さない。故に、オスであれメスであれ、成体および新生の対象、ならびに胎仔が包含されることが意図される。一態様では、対象は、哺乳動物である。患者は、疾患または障害に罹患している対象を指す

10

20

30

40

50

。「患者」という用語は、ヒトおよび獣医学的対象を含む。開示される方法のいくつかの態様では、対象は、投与するステップの前に、タンパク質キナーゼ機能不全に関連する無制御な細胞増殖の障害の治療を必要とすると診断されている。開示される方法のいくつかの態様では、対象は、投与するステップの前に、タンパク質キナーゼの阻害を必要とすると診断されている。

【0033】

本明細書で使用されるとき、「治療」という用語は、疾患、病的状態、または障害を治癒させる、寛解させる、安定化する、または予防する意図での患者の医療管理を指す。この用語は、積極的治療、つまり、特定の疾患、病的状態、または障害の改善を目的とする治療を含み、また、原因治療、つまり、関連する疾患、病的状態、または障害の原因の除去を目的とする治療も含む。加えて、この用語は、一時緩和治療、つまり、疾患、病的状態、または障害の治療よりもむしろ症状の軽減のために設計される治療；予防的治療、つまり、関連する疾患、病的状態、または障害の発達を最小化するまたは部分的もしくは完全に阻害することを目的とする治療；ならびに支持治療、つまり、関連する疾患、病的状態、または障害の改善を目的とする別の具体的な療法を補充するために用いられる治療；ならびに支持治療、つまり、関連する疾患、病的状態、または障害の改善を目的とする別の具体的な療法を補充するために用いられる治療を含む。種々の態様では、その用語は、哺乳動物（例えば、ヒト）を含む対象の任意の治療を包含し、（i）疾病の素因があり得るが、それを有すると未だに診断されていない対象において疾病が生じるのを予防すること、（i i）疾病を阻害すること、すなわち、その発症を止めること、または（i i i）疾病を軽減すること、すなわち、疾病の退縮を引き起こすことを含む。一態様では、対象は、霊長類等の哺乳動物であり、さらなる態様では、対象は、ヒトである。「対象」という用語はまた、飼い慣らされた動物（例えば、ネコ、イヌ等）、家畜（例えば、畜牛、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ等）、および実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ミバエ等）も含む。

【0034】

本明細書で使用されるとき、「予防する」または「予防すること」という用語は、とりわけ事前行為によって、何かが起こることを排除する、回避する、未然に防ぐ、食い止める、停止する、または妨げることを指す。低減、阻害、または予防が本明細書で使用される場合、別途具体的な記載のない限り、残りの2つの語の使用もまた明示的に開示されることが理解される。

【0035】

本明細書で使用されるとき、「診断された」という用語は、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、本明細書に開示される化合物、組成物、または方法によって診断または治療され得る病態を有することが見出されたことを意味する。例えば、「無制御な細胞増殖の障害であると診断された」は、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、タンパク質キナーゼを阻害することができる化合物または組成物によって診断または治療され得る病態を有することが見出されたことを意味する。さらなる例として、「タンパク質キナーゼの阻害に必要であると診断された」とは、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、タンパク質キナーゼ機能不全を特徴とする病態を有することが見出されたことを意味する。かかる診断は、本明細書で考察される、無制御な細胞増殖の障害、癌等の障害を参照し得る。例えば、「タンパク質キナーゼ活性の阻害に必要であると診断された」という用語は、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、タンパク質キナーゼ活性の阻害によって診断または治療され得る病態を有することが見出されたことを意味する。例えば、「タンパク質キナーゼ機能不全に関連する1つ以上の無制御な細胞増殖の障害の治療に必要であると診断された」とは、当業者、例えば、医師による身体検査を受け、タンパク質キナーゼ機能不全に関連する1つ以上の無制御な細胞増殖の障害を有することが見出されたことを意味する。

【0036】

本明細書で使用されるとき、「障害に対する治療を必要とすることが特定される」等の

句は、障害の治療に対する必要性に基づく対象の選択を指す。例えば、対象は、当業者による先の診断に基づいて、障害（例えば、タンパク質キナーゼ活性の機能不全に関連する障害）の治療を必要とするとして特定され、その後、その障害に対する治療を受け得る。特定は、一態様では、診断を行う人物とは異なる人物によって行われ得ることが企図される。さらなる態様では、投与は、その後投与を行う人物によって行われ得ることもまた企図される。

【 0 0 3 7 】

本明細書で使用されるとき、「投与すること」および「投与」という用語は、薬学的調製物を対象に提供する任意の方法を指す。かかる方法は、当業者に周知であり、経口投与、経皮投与、吸入による投与、経鼻投与、局所投与、腔内投与、眼内投与、耳内投与、脳内投与、直腸投与、舌下投与、頬側投与、ならびに静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、および皮下投与等の注射剤を含む、非経口投与を含むが、これらに限定されない。投与は、連続的または間欠的であり得る。種々の態様では、調製物は、治療的に投与することができ、つまり、既存の疾病または病態を治療するために投与される。さらなる種々の態様では、調製物は、予防的に投与することができ、つまり、疾病または病態の予防のために投与される。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される「接触させること」という用語は、開示される化合物および細胞、標的タンパク質キナーゼ、または他の生物学的実体を、化合物が、標的（例えば、スプライソソーム、細胞等）の活性に、直接的に、すなわち、標的自体と相互作用することによって、または間接的に、すなわち、標的の活性が依存している別の分子、補因子、因子、またはタンパク質と相互作用することによって影響を及ぼし得るような状態で、一緒にすることを指す。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用されるとき、「有効量」および「有効な量」という用語は、所望の結果を達成する、または所望でない病態に対して効果を有するのに十分な量を指す。例えば、「治療上有効量」は、所望の治療的結果を達成する、または所望でない症状に対して効果を有するのに十分であるが、一般に、有害な副作用を引き起こすには不十分な量を指す。いずれの特定患者のための具体的な治療上有効用量レベルも、治療されている障害および障害の重症度；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全般的な健康、性別、および食生活；投与時間；投与経路；用いられる具体的な化合物の排泄率；治療の持続期間；用いられる具体的な化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物を含む、多様な要因、ならびに医療分野において周知の同様の要因に依存する。例えば、化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために要求される用量よりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで投薬量を徐々に増加させることは、当該技術分野の技術の範囲に十分に入る。所望される場合、有効な1日用量は、投与の目的で複数の用量に分割することができる。結果的に、単回用量組成物は、1日用量を構成するために、かかる量またはその約数を含むし得る。いかなる禁忌症の場合にも、投薬量は、個々の医師によって調整することができる。投薬量は、変動し得、1回以上の用量投与で毎日、1日以上にわたって投与され得る。所与のクラスの薬学的生成物のための適切な投薬量についての指針は、文献で見出すことができる。さらなる種々の態様では、調製物は、「予防上有効量」、つまり、疾病または病態の予防のために有効な量で投与することができる。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用されるとき、「キット」は、キットを構成する少なくとも2つの構成要素のまとまりを意味する。一緒に、構成要素は、所与の目的のための機能単位を構成する。個々の成員の構成要素は、一緒にまたは別個に、物理的にパッケージ化されてもよい。例えば、キットを使用するための説明書を含むキットは、他の個々の成員の構成要素とともに説明書を物理的に含む場合も、含まない場合もある。代わりに、説明書は、別個の成員の構成要素として、紙形態で、またはコンピュータ可読メモリデバイス上に供給されるか、もしくはインターネットウェブサイトからダウンロードされ得る、電子形態で、ある

10

20

30

40

50

いは記録されたプレゼンテーションのいずれかとして、供給され得る。

【0041】

本明細書で使用されるとき、「説明書（複数可）」は、キットに関する関連材料または手法を説明する文書を意味する。これらの資料には、次のうちのいずれの組み合わせも含まれてよい：背景情報、構成要素の一覧およびそれらの可用性情報（購入情報等）、キットを使用するための簡便なまたは詳細なプロトコル、トラブルシューティング、参考文献、技術サポート、ならびに任意の他の関連文書。説明書は、キットとともにまたは別個の成員の構成要素として、紙形態で、またはコンピュータ可読メモリデバイス上に供給されるか、もしくはインターネットウェブサイトからのダウンロードされ得る、電子形態で、あるいは記録されたプレゼンテーションのいずれかとして、供給され得る。説明書は、1

10

【0042】

本明細書で使用されるとき、「治療剤」という用語は、生物（ヒトまたは非ヒト動物）に投与されるとき、局所および/または全身作用によって、所望の薬理的、免疫原性、および/または生理的効果を誘発する、任意の合成または天然に生じる生物学的に活性な物質の化合物または組成物を含む。その用語はしたがって、伝統的に薬物として見なされる化合物または化学物質、ワクチン、およびタンパク質、ペプチド、ホルモン、核酸、遺伝子構築物等の分子を含む生物製剤を包含する。治療剤の例は、Merck Index（第14版）、Physicians' Desk Reference（第64版）、The Pharmacological Basis of Therapeutics（第12版）等の周知の参考文献に記載され、それらには、限定なしに、薬；ビタミン；ミネラル栄養補助食品；疾病もしくは病気の治療、予防、診断、治癒、もしくは軽減に使用される物質；身体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質、または生理学的環境に配置された後、生物学的に活性もしくはより活性となるプロドラッグが含まれる。例えば、「治療剤」という用語は、アジュバント；抗生物質および抗ウイルス剤等の抗感染薬；鎮痛剤および鎮痛剤組み合わせ、食欲低下薬、抗炎症剤、抗てんかん剤、局所および全身麻酔薬、催眠薬、鎮静剤、抗精神病薬、神経緩解放、抗うつ薬、抗不安剤、アンタゴニスト、ニューロン遮断薬、抗コリン作動薬およびコリン様作動薬、抗ムスカリン剤およびムスカリン剤、抗アドレナリン作動薬、抗不整脈薬、血圧降下剤、ホルモン、および栄養素、抗関節炎薬、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗ヒスタミン薬、抗嘔吐薬、抗悪性腫瘍薬、鎮痒薬、解熱剤；鎮痙薬、心血管用調製物（カルシウムチャネル遮断薬、ベータ-遮断薬、ベータ-アゴニストおよび抗不整脈薬を含む）、血圧降下剤、利尿剤、血管拡張薬；中枢神経系刺激薬；咳および風邪用調製物；鬱血除去薬；診断薬；ホルモン；骨成長刺激薬および骨再吸収阻害剤；免疫抑制薬；筋弛緩薬；精神刺激薬；鎮静剤；精神安定剤；タンパク質、ペプチド、およびそれらの断片（天然に生じる、化学的に合成される、または組み換え生成されるかに関わらず）；ならびに核酸分子（2本鎖および1本鎖分子の両方、遺伝子構築物、発現ベクター、アンチセンス分子等を含む、リボヌクレオチド（RNA）またはデオキシリボヌクレオチド（DNA）のいずれかである、2つ以上のヌクレオチドの重合型）、小分子（例えば、ドキソルビシン）、および例えば、タンパク質および酵素等の、他の生物学的に活性な高分子を含むが、これらに限定されない、主要な疾患領域のすべてにおいて使用するための化合物または組成物を含む。薬剤は、獣医学を含む医療用途において、および農業において、例えば植物とともに、ならびに他の領域において使用される、生物学的に活性な薬剤であってもよい。治療剤という用語にはまた、限定なしに、薬；ビタミン；ミネラル栄養補助食品；疾病もしくは病気の治療、予防、診断、治癒、もしくは軽減に使用される物質；または身体の構造もしくは機能に影響を及ぼす物質、または既定の生理学的環境に配置された後、生物学的に活性もしくはより活性となるプロドラッグが含まれる。

20

30

40

【0043】

本明細書で使用されるとき、「EC₅₀」は、生物学的過程の、またはタンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質等を含む、過程の構成要素の、50%アゴニズ

50

ムまたは活性化のために要求される物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を指すことが意図される。一態様では、 EC_{50} は、本明細書の他の箇所ですらに定義される、インビボでの50%アゴニズムまたは活性化のために要求される物質の濃度を指すことができる。さらなる態様では、 EC_{50} は、ベースラインと最大反応との中間まで反応を誘発するアゴニストまたは活性剤の濃度を指す。

【0044】

本明細書で使用されるとき、「 IC_{50} 」は、生物学的過程の、またはタンパク質、サブユニット、細胞小器官、リボ核タンパク質等を含む、過程の構成要素の、50%阻害のために要求される物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を指すことが意図される。例えば、 IC_{50} は、本明細書の他の箇所ですらに定義される、インビボでの50%阻害のために要求される物質の濃度を指すことができるか、またはこの阻害が、インビトロで測定される。代替として、 IC_{50} は、物質の最大半量（50%）の阻害濃度（ IC ）を指す。この阻害は、Ramos (RA-1)、Grant a-519、BxPC-3、またはOPM-2等の細胞株において測定することができる。なおさらなる態様では、この阻害は、突然変異体または野生型哺乳動物タンパク質キナーゼ、例えばBtkでトランスフェクトされた、細胞株、例えば、HEK-293またはHeLaにおいて測定される。

【0045】

「薬学的に許容される」という用語は、生物学的にまたは他の方法で望ましくないことのない、すなわち、許容し難いレベルの望ましくない生物学的効果を引き起こすことも、有害な状態で相互作用することもない、物質を説明する。

【0046】

本明細書で使用されるとき、「誘導体」という用語は、親化合物（例えば、本明細書で開示される化合物）の構造に由来する構造を有し、その構造が、本明細書で開示される構造に十分に類似しており、その類似性に基づいて、当業者によって、特許請求される化合物と同じもしくは同様の活性および実用性を示すこと、または前駆体として、特許請求される化合物と同じもしくは同様の活性および実用性を誘導することが予想されるであろう、化合物を指す。例示的な誘導体には、親化合物の塩、エステル、アミド、エステルまたはアミドの塩、およびN-酸化物が含まれる。

【0047】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される担体」という用語は、滅菌水溶液もしくは非水溶液、分散液、懸濁液、または乳濁液、ならびに使用直前に滅菌注射液もしくは分散液に再構成するための滅菌粉末を指す。好適な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、カルボキシメチルセルロース、およびそれらの好適な混合物、植物油（オリーブ油等）、ならびにオレイン酸エチル等の注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング材の使用によって、分散液の場合には要求される粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持することができる。これらの組成物はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤等のアジュバントを含有し得る。微生物の作用の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等の種々の抗菌剤および抗真菌剤によって確実にすることができる。糖類、塩化ナトリウム等の等張剤を含むこともまた望ましい可能性がある。注射用剤型の持続的吸収は、吸収を遅延させる、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン等の薬剤の組み込みによってもたらしすることができる。注射用デポー形態は、薬物のマイクロカプセル封入マトリックス（microencapsule matrices）を、ポリラクチド-ポリグリコライド、ポリ（オルトエステル）、およびポリ（無水物）等の生分解性重合体中に形成することによって作製される。薬物対重合体の比および用いられる特定の重合体の性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。デポー注射用製剤はまた、薬物を、身体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に封入することによって調製することができる。注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過によって、または使用直前に滅菌水もしくは他の滅菌注射剤媒体中に溶

解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。好適な不活性担体は、ラクトース等の糖類を含み得る。望ましくは、活性成分の粒子の少なくとも95重量%は、0.01~10マイクロメートルの範囲での有効粒径を有する。

【0048】

本明細書および結びの特許請求の範囲で使用される、化学種の残基は、特定の反応スキームまたはその後の製剤もしくは化学生成物における化学種の結果として生じる生成物である、部分を指し、その部分が実際に化学種から得られたかどうかに関わらない。故に、ポリエステル中のエチレングリコール残基は、ポリエステル中の1つ以上の $-OCH_2CH_2O-$ 単位を指し、エチレングリコールを使用してポリエステルの調製したかどうかに関わらない。同様に、ポリエステル中のセバシン酸残基は、ポリエステル中の1つ以上の $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分を指し、その残基が、セバシン酸またはそのエステルを反応させてポリエステルの得ることによって得られるかどうかに関わらない。

【0049】

本明細書で使用されるとき、「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが企図される。広範な態様では、許容される置換基には、有機化合物の、非環式および環式の、分岐したおよび分岐していない、炭素環式および複素環式の、ならびに芳香族および非芳香族の置換基が含まれる。例示説明となる置換基には、例えば、後述のものが含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物のために、1つ以上であり、同じまたは異なり得る。本開示の目的のために、窒素等のヘテロ原子は、水素置換基、および/またはヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載される有機化合物の任意の許容される置換基を有することができる。本開示は、有機化合物の許容される置換基によって、いかなる状態でも限定されるようには意図されない。また、「置換」または「で置換された」という用語は、かかる置換が、置換原子および置換基の許容される原子価に従うこと、ならびにその置換が安定な化合物、例えば、再編成、環化、排除等によって自発的に形質転換を経ない化合物をもたらすこと、という暗黙の但し書きを含む。ある特定の態様では、それとは反対の明示的指示がない限り、個々の置換基がさらに任意に置換され得る(すなわち、さらに置換されるか、または置換されない)こともまた企図される。

【0050】

種々の用語を定義する際、「 A^1 」、「 A^2 」、「 A^3 」、および「 A^4 」は、本明細書で、種々の具体的な置換基を表すための包括記号として使用される。これらの記号は、本明細書で開示される置換基に限定されない任意の置換基であり得、それらが1つの事例で、ある種の置換基であるように定義されるとき、それらは、別の事例では、何らかの他の置換基として定義され得る。

【0051】

本明細書で使用される「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、直鎖(すなわち、分岐していない)、分岐鎖、または環式(縮合、架橋、およびスピロ縮合多環式を含む)であってもよく、完全に飽和していてもよく、または1つ以上の不飽和単位を含有してもよいが、芳香族ではない、炭化水素部分を表す。別途明記されない限り、脂肪族基は、1~20個の炭素原子を含有する。脂肪族基には、直鎖または分岐鎖の、アルキル、アルケニル、またはアルキニル基、ならびに(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、または(シクロアルキル)アルケニル等の、それらのハイブリッドが含まれるが、これらに限定されない。

【0052】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、s-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、テトラデシル、ヘキサデシル、エイコシル、テトラコシル等の、1~24個の炭素原子の、分岐したまたは分岐していない飽和炭化水素基である。アルキル基は、分

岐しているか、または非分岐であり得る。アルキル基はまた、置換されているか、または置換されていない可能性がある。例えば、アルキル基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキシ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1 個以上の基で置換され得る。「低級アルキル」基は、1 ~ 6 個の（例えば、1 ~ 4 個の）炭素原子を含有するアルキル基である。アルキル基という用語はまた、最大 C 1 - C 24 アルキルまでおよびそれを含む、C 1 アルキル、C 1 - C 2 アルキル、C 1 - C 3 アルキル、C 1 - C 4 アルキル、C 1 - C 5 アルキル、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 7 アルキル、C 1 - C 8 アルキル、C 1 - C 9 アルキル、C 1 - C 10 アルキル等でもあり得る。

【0053】

例えば、「C 1 - C 3 アルキル」基は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、およびシクロプロピルから、またはその部分集合から選択され得る。ある特定の態様では、「C 1 - C 3 アルキル」基は、任意に、さらに置換され得る。さらなる例として、「C 1 - C 4 アルキル」基は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、シクロプロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、およびシクロブチルから、またはその部分集合から選択され得る。ある特定の態様では、「C 1 - C 4 アルキル」基は、任意に、さらに置換され得る。さらなる例として、「C 1 - C 6 アルキル」基は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、シクロプロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、シクロブチル、n - ペンチル、i - ペンチル、s - ペンチル、t - ペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、n - ヘキシル、i - ヘキシル、3 - メチルペンタン、2, 3 - ジメチルブタン、ネオヘキサン、およびシクロヘキサンから、またはその部分集合から選択され得る。ある特定の態様では、「C 1 - C 6 アルキル」基は、任意に、さらに置換され得る。さらなる例として、「C 1 - C 8 アルキル」基は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、シクロプロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、シクロブチル、n - ペンチル、i - ペンチル、s - ペンチル、t - ペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、n - ヘキシル、i - ヘキシル、3 - メチルペンタン、2, 3 - ジメチルブタン、ネオヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘプタン、オクタン、およびシクロオクタンから、またはその部分集合から選択され得る。ある特定の態様では、「C 1 - C 8 アルキル」基は、任意に、さらに置換され得る。さらなる例として、「C 1 - C 12 アルキル」基は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、シクロプロピル、n - ブチル、i - ブチル、s - ブチル、t - ブチル、シクロブチル、n - ペンチル、i - ペンチル、s - ペンチル、t - ペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、n - ヘキシル、i - ヘキシル、3 - メチルペンタン、2, 3 - ジメチルブタン、ネオヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘプタン、オクタン、シクロオクタン、ノナン、シクロノナン、デカン、シクロデカン、ウンデカン、シクロウンデカン、ドデカン、およびシクロドデカンから、またはその部分集合から選択され得る。ある特定の態様では、「C 1 - C 12 アルキル」基は、任意に、さらに置換され得る。

【0054】

本明細書全体を通じて、「アルキル」は、一般に、非置換アルキル基および置換アルキル基の両方を指すように使用されるが、置換アルキル基はまた、本明細書で、アルキル基上の具体的な置換基（複数可）を特定することによって具体的に言及される。例えば、「ハロゲン化アルキル」または「ハロアルキル」という用語は、1 つ以上のハロゲン化物、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素で置換されているアルキル基を具体的に指す。代替的に、「モノハロアルキル」という用語は、単一のハロゲン化物、例えば、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素で置換されているアルキル基を具体的に指す。「ポリハロアルキル」という用語は、2 つ以上のハロゲン化物で独立して置換されているアルキル基を具体的に指し、すなわち、それぞれのハロゲン化物置換基が、別のハロゲン化物置換基と同じハロゲン化物である必要はなく、ハロゲン化物置換基の複数の事例が、同じ炭素上にある必要もない。「アルコキシアアルキル」という用語は、後述の 1 個以上のアルコキシ基で置換されているアルキル基を具体的に指す。「アミノアルキル」という用語は、1 個以

10

20

30

40

50

上のアミノ基で置換されているアルキル基を具体的に指す。「ヒドロキシアルキル」という用語は、1個以上のヒドロキシ基で置換されているアルキル基を具体的に指す。「アルキル」が1つの事例で使用され、「ヒドロキシアルキル」等の具体的な用語が別の事例で使用されるとき、「アルキル」という用語が「ヒドロキシアルキル」等の具体的な用語までは指さないことを暗示するようには意図されない。

【0055】

この慣習はまた、本明細書に記載される他の基についても使用される。つまり、「シクロアルキル」等の用語は、非置換および置換シクロアルキル部分の両方を指すが、置換部分は、加えて、本明細書で具体的に特定され得、例えば、特定の置換シクロアルキルは、例えば、「アルキルシクロアルキル」と称され得る。同様に、置換アルコキシは、具体的に、例えば、「ハロゲン化アルコキシ」と称され得、特定の置換アルケニルは、例えば、「アルケニルアルコール」であり得、その他も同様である。また、「シクロアルキル」等の一般的用語および「アルキルシクロアルキル」等の具体的な用語を使用する慣習は、一般的用語が具体的な用語までは含まないことを暗示するようには意図されない。

【0056】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、少なくとも3個の炭素原子からなる非芳香族炭素系環である。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニル等が挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルキル基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。

【0057】

本明細書で使用される「ポリアルキレン基」という用語は、互いに結合された2個以上の CH_2 基を有する基である。ポリアルキレン基は、式 $-(\text{CH}_2)_a-$ によって表すことができ、式中、「a」は、2 ~ 500の整数である。

【0058】

エーテル結合を介して結合されるアルキル基またはシクロアルキル基、つまり、「アルコキシ」基を指すように本明細書で使用される「アルコキシ」および「アルコキシル」という用語は、 $-\text{OA}^1$ として定義することができ、式中、 A^1 は、上に定義されるアルキルまたはシクロアルキルである。「アルコキシ」はまた、既述の通り、アルコキシ基の重合体も含み、つまり、アルコキシは、 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ または $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ 等のポリエーテルであり得、式中、「a」は、1 ~ 200の整数であり、 A^1 、 A^2 、および A^3 は、アルキル基および/またはシクロアルキル基である。

【0059】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含有する構造式を有する、2 ~ 24個の炭素原子の炭化水素基である。 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 等の不斉構造は、EおよびZ異性体の両方を含むことが意図される。これは、不斉アルケンが存在する本明細書における構造式において推定され得るか、またはそれは、結合記号 $\text{C}=\text{C}$ によって明示的に示され得る。アルケニル基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。

【0060】

本明細書で使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも3個の炭素原子からなり、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合、すなわち、 $\text{C}=\text{C}$ を含有する、非芳香族炭素系環である。シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニ

10

20

30

40

50

ル、ノルボルネニル等が挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルケニル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルケニル基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。

【0061】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含有する構造式を有する、2 ~ 24個の炭素原子の炭化水素基である。アルキニル基は、非置換であるか、あるいは本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。

【0062】

本明細書で使用される「シクロアルキニル」という用語は、少なくとも7個の炭素原子からなり、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含有する、非芳香族炭素系環である。シクロアルキニル基の例としては、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、シクロノニル等が挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキニル基は、置換または非置換であり得る。シクロアルキニル基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、アミノ、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。

【0063】

本明細書で使用される「芳香族基」という用語は、分子の平面の上および下に非局在電子の環式の雲を有する環構造を指し、ここで の雲は、 $(4n+2)$ の電子を含有する。芳香族性のさらなる考察は、「Aromaticity」と題される、Morris on and Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987), Chapter 13, pages 477 - 497に見出され、参照により本明細書に組み込まれる。「芳香族基」という用語は、アリール基およびヘテロアリール基の両方を含む。

【0064】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、ベンゼン、ナフタレン、フェニル、ピフェニル、アントラセン等を含むが、これらに限定されない、任意の炭素系芳香族基を含有する基である。アリール基は、置換または非置換であり得る。アリール基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アルデヒド、 $-NH_2$ 、カルボン酸、エステル、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ケトン、アジド、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。「ビアリール」という用語は、アリール基の具体的な種類であり、「アリール」の定義に含まれる。加えて、アリール基は、単環構造であり得るか、または縮合環構造であるか、もしくは炭素 - 炭素結合等の1つ以上の架橋基を介して結合されるかのいずれかである、多環構造を含み得る。例えば、ビアリールは、ナフタレンにあるように、縮合環構造を介して一緒に結合されるか、またはピフェニルにあるように、1つ以上の炭素 - 炭素結合を介して結合される、2個のアリール基を指す。

【0065】

本明細書で使用される「アルデヒド」という用語は、式 $-C(O)H$ によって表される。本明細書全体を通じて、「 $C(O)$ 」は、カルボニル基、すなわち、 $C=O$ に対する略記法である。

【 0 0 6 6 】

本明細書で使用される「アミン」または「アミノ」という用語は、式 - $\text{N A}^1 \text{A}^2$ によって表され、式中、 A^1 および A^2 は、独立して、水素、または本明細書に記載される、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る。アミノの具体的な例は、 $-\text{NH}_2$ である。

【 0 0 6 7 】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、式 - $\text{NH}(-\text{アルキル})$ および $-\text{N}(-\text{アルキル})_2$ によって表され、式中、アルキルは、本明細書に記載される通りである。アルキル基は、最大 $\text{C} 1 - \text{C} 24$ アルキルまでおよびそれを含む、 $\text{C} 1$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 2$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 3$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 4$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 5$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 7$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 8$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 9$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 10$ アルキル等でもあり得る。代表的な例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、(sec-ブチル)アミノ基、(tert-ブチル)アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、(tert-ペンチル)アミノ基、ヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、およびN-エチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(sec-ブチル)アミノ基、ジ(tert-ブチル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ(tert-ペンチル)アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用される「モノアルキルアミノ」という用語は、式 - $\text{NH}(-\text{アルキル})$ によって表され、式中、アルキルは、本明細書に記載される通りである。アルキル基は、最大 $\text{C} 1 - \text{C} 24$ アルキルまでおよびそれを含む、 $\text{C} 1$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 2$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 3$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 4$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 5$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 7$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 8$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 9$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 10$ アルキル等でもあり得る。代表的な例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、(sec-ブチル)アミノ基、(tert-ブチル)アミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、(tert-ペンチル)アミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、式 - $\text{N}(-\text{アルキル})_2$ によって表され、式中、アルキルは、本明細書に記載される通りである。アルキル基は、最大 $\text{C} 1 - \text{C} 24$ アルキルまでおよびそれを含む、 $\text{C} 1$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 2$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 3$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 4$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 5$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 6$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 7$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 8$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 9$ アルキル、 $\text{C} 1 - \text{C} 10$ アルキル等でもあり得る。アルキル基はそれぞれ、独立して、例えば、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、およびN-エチル-N-プロピルアミノ基等の代表的な化合物において異なり得ることが理解される。代表的な例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジ(sec-ブチル)アミノ基、ジ(tert-ブチル)アミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジ(tert-ペンチル)アミノ基、ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用される「カルボン酸」という用語は、式 - C (O) O H によって表される。

【 0 0 7 1 】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、式 - O C (O) A¹または - C (O) O A¹によって表され、式中、A¹は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用される「ポリエステル」という用語は、式 - (A¹O (O) C - A² - C (O) O)_a - または - (A¹O (O) C - A² - O C (O))_a - によって表され、式中、A¹およびA²は、独立して、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、¹⁰「a」は、1 ~ 5 0 0 の整数である。「ポリエステル」は、少なくとも2個のカルボン酸基を有する化合物と、少なくとも2個のヒドロキシル基を有する化合物との間の反応によって生成される基を説明するために使用される用語としてのものである。

【 0 0 7 2 】

本明細書で使用される「エーテル」という用語は、式 A¹O A²によって表され、式中、A¹およびA²は、独立して、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用される「ポリエーテル」という用語は、式 - (A¹O - A²O)_a - によって表され、式中、A¹およびA²は、独立して、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得、²⁰「a」は、1 ~ 5 0 0 の整数である。ポリエーテル基の例としては、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、およびポリブチレンオキシドが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用される「ハロ」、「ハロゲン」、「または「ハロゲン化物」という用語は、交換可能に使用され得、F、Cl、Br、またはIを指す。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用される「擬ハロゲン化物」、「擬ハロゲン」、または「擬ハロ」という用語は、交換可能に使用され得、ハロゲン化物と実質的に同様に作用する官能基を指す。かかる官能基には、例として、シアノ、チオシアナト、アジド、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ペルフルオロアルキル、およびペルフルオロアルコキシ基が含まれる。³⁰

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を含有するアルキル基を指す。好適なヘテロ原子には、O、N、Si、P、およびSが含まれるが、これらに限定されず、ここで窒素、リン、および硫黄原子は、任意に酸化され、窒素ヘテロ原子は、任意に四級化される。ヘテロアルキルは、アルキル基について上に定義されるように置換され得る。⁴⁰

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、芳香族基の環内に組み込まれた少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族基を指す。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、およびリンが挙げられるが、これらに限定されず、ここでN - 酸化物、硫黄酸化物、および二酸化物は、許容されるヘテロ原子置換である。ヘテロアリール基は、置換または非置換であり得、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、または多環式芳香環であり得る。ヘテロアリール基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。ヘテロアリール基は、化学的に可能である場合の環中のヘテロ原子、またはヘテロアリー⁵⁰

ル環を含む炭素のうちの1つのいずれかを介して結合されてもよいことが理解される。

【0077】

種々のヘテロアリアル基が当該技術分野において既知であり、それらには、酸素含有環、窒素含有環、硫黄含有環、混合ヘテロ原子含有環、縮合ヘテロ原子含有環、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル環の非限定例には、フリル環、ピロリル環、ピラゾリル環、イミダゾリル環、トリアゾリル環、ピリジル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、アゼピニル環、トリアジニル環、チエニル環、オキサゾリル環、チアゾリル環、オキサジアゾリル環、オキサトリアゾリル環、オキセピニル環、チエピニル環、ジアゼピニル環、ベンゾフラニル環、チオナブセン環、インドリル環、ベンザゾリル (benzazoly l) 環、ピラノピロリル環、イソ
10
インダゾリル環、インドキサジニル環、ベンゾオキサゾリル環、キノリニル環、イソキノリニル環、ベンゾジアゾニル環、ナフチルリジニル環、ベンゾチエニル環、ピリドピリジニル環、アクリジニル環、カルバゾリル環、およびプリニル環が挙げられる。

【0078】

本明細書で使用される「単環式ヘテロアリアル」という用語は、芳香族であり、環原子のうちの少なくとも1つがヘテロ原子である、単環式環系を指す。単環式ヘテロアリアル基としては、ピリジン、ピリミジン (pyrimidine)、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、1, 2, 3 - オキサジアゾール、1, 2, 5 - オキサジアゾールを含むオ
20
キサジアゾール、1, 2, 3 - チアジアゾール、1, 2, 5 - チアジアゾール、および1, 3, 4 - チアジアゾールを含む1, 3, 4 - チアジアゾール、1, 2, 3 - トリアゾール、1, 3, 4 - トリアゾールを含むトリアゾール、1, 2, 3, 4 - テトラゾールおよび1, 2, 4, 5 - テトラゾールを含むテトラゾール、ピリダジン、ピラジン、1, 2, 4 - トリアジンおよび1, 3, 5 - トリアジンを含むトリアジン、1, 2, 4, 5 - テトラジンを
含むテトラジン等の、例示的な基が挙げられるが、これらに限定されない。単環式ヘテロアリアル基は、標準的の化学命名法に従って番号を付す。

【0079】

本明細書で使用される「二環式ヘテロアリアル」という用語は、二環式環系を含み、2つの環のうちの少なくとも1つが芳香族であり、2つの環のうちの少なくとも1つがヘテロ原子を含有する、環系を指す。二環式ヘテロアリアルは、芳香環が別の芳香環で縮合さ
30
れるか、または芳香環が非芳香環で縮合される、環系を包含する。二環式ヘテロアリアルは、ベンゼン環が1, 2、もしくは3個の環ヘテロ原子を含有する5もしくは6員環に縮合されるか、またはピリジン環が1, 2、もしくは3個の環ヘテロ原子を含有する5もしくは6員環に縮合される、環系を包含する。二環式ヘテロアリアル基の例としては、インドリル、イソインドリル、インドリル、インドリニル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアジニル、ベンゾチアゾリル、プリニル、キノリジニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フトラジニル、キナゾリジニル、キノキサリル、ナフチルリジニル、
40
およびプテリジニル (pteridyl) が挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリアルは、標準的の化学命名法に従って番号を付す。

【0080】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環の炭素原子のうちの少なくとも1つが、窒素、酸素、硫黄、またはリン酸等であるが、これらに限定されない、ヘテロ原子で置き換えられる、3 ~ 8 個の原子の単環ならびに二環式および三環式環系を含む、脂肪族の、部分的に不飽和のまたは完全に飽和の、3 ~ 14 員の環系を指す。ヘテロシクロアルキルは、酸素、窒素、および硫黄から独立して選択される1 ~ 4 個のヘテロ原子を含むことができ、窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意に置換され得る。代表的なヘテロシクロアルキル基としては、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、
50
ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル

ル、イソチアゾリジニル、およびテトラヒドロフリルのような例示的な基が含まれるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキル基という用語は、最大C₂ - C₁₄ヘテロシクロアルキルまでおよびそれを含む、C₂ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₃ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₄ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₅ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₆ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₇ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₈ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₉ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₁₀ヘテロシクロアルキル、C₂ - C₁₁ヘテロシクロアルキル等でもあり得る。例えば、C₂ヘテロシクロアルキルには、アジリジニル、ジアゼチジニル、オキシラニル、チイラニル(thiiranyl)等を含むが、これらに限定されない、2個の炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子を有する基が含まれる。代替的に、例えば、C₅ヘテロシクロアルキルには、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ジアゼパニル等を含むが、これらに限定されない、5個の炭素原子および少なくとも1個のヘテロ原子を有する基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、化学的に可能である場合の環中のヘテロ原子、またはヘテロシクロアルキル環を含む炭素のうちの1つのいずれかを介して結合されてもよいことが理解される。ヘテロシクロアルキル基は、置換または非置換であり得る。ヘテロシクロアルキル基は、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、エーテル、ハロゲン化物、ヒドロキシ、ニトロ、シリル、スルホ - オキソ、またはチオールを含むが、これらに限定されない、1個以上の基で置換され得る。

【0081】

本明細書で使用される「ヒドロキシル」または「ヒドロキシル」という用語は、相互交換可能に使用され得、式 - OHによって表される基を指す。

【0082】

本明細書で使用される「ケトン」という用語は、式 $A^1C(O)A^2$ によって表され、式中、 A^1 および A^2 は、独立して、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

【0083】

本明細書で使用される「アジド(azide)」または「アジド(azido)」という用語は、相互交換可能に使用され得、式 - N₃によって表される基を指す。

【0084】

本明細書で使用される「ニトロ」という用語は、式 - NO₂によって表される。

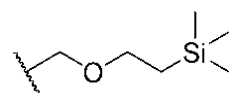
【0085】

本明細書で使用される「ニトリル」または「シアノ」という用語は、相互交換可能に使用され得、式 - CNによって表される基を指す。

【0086】

本明細書で使用される「SEM」という用語は、式：

【化4】



によって表される保護基部分を指す。

前述の部分は、例えば、ピロール等の環窒素または類似の環窒素を含む、様々な官能基に対する保護基として使用され得る。SEM部分は、好適な反応条件下で、標的化合物と2 - (クロロメトキシ)エチルトリメチルシランとの反応によって導入され得る。

【0087】

本明細書で使用される「シリル」という用語は、式 - SiA¹A²A³によって表され、式中、 A^1 、 A^2 、および A^3 は、独立して、水素であるか、または本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る。

【0088】

本明細書で使用される「スルホ - オキソ」という用語は、 $-S(O)A^1$ 、 $-S(O)_2A^1$ 、 $-OS(O)_2A^1$ 、または $-OS(O)_2OA^1$ によって表され、式中、 A^1 は、水素であるか、または本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書全体を通じて、「 $S(O)$ 」は、 $S=O$ に対する略記法である。「スルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2A^1$ によって表されるスルホ - オキソ基を指すように本明細書で使用され、式中、 A^1 は、水素であるか、または本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、もしくはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用する「スルホン」という用語は、式 $A^1S(O)_2A^2$ によって表され、式中、 A^1 および A^2 は、独立して、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。本明細書で使用する「スルホキシド」という用語は、式 $A^1S(O)A^2$ によって表され、式中、 A^1 および A^2 は、独立して、本明細書に記載されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキニル、アリール、またはヘテロアリール基であり得る。

10

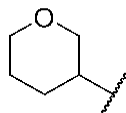
【0089】

本明細書で使用される「チオール」という用語は、式 $-SH$ によって表される。

【0090】

本明細書で使用される「THP」または「テトラヒドロピラン」いう用語は、式：

20



によって表される保護基を指す。

前述の部分は、例えば、ピロール等の環窒素または類似の環窒素を含む、様々な官能基に対する保護基として使用され得る。THP部分は、好適な反応条件で、標的化合物と3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピランとの反応によって導入され得る。

【0091】

30

本明細書で使用される「 R^1 」、「 R^2 」、「 R^3 」、「 R^n 」(n は整数である)は、独立して、上に列挙される基のうちの1個以上を有することができる。例えば、 R^1 が直鎖アルキル基である場合、アルキル基の水素原子のうちの1個は、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アルキル基、ハロゲン化物等で任意に置換され得る。選択される基に応じて、第1の基は、第2の基の内に組み込まれ得るか、または代替的に、第1の基は、第2の基に対してペンダント(すなわち、結合される)であり得る。例えば、「アミノ基を含むアルキル基」という語句では、アミノ基は、アルキル基の主鎖内に組み込まれ得る。代替的に、アミノ基は、アルキル基の主鎖に結合され得る。選択される基(複数可)の性質が、第1の基が第2の基に埋め込まれるか、それとも結合されるかを決定する。

【0092】

40

本明細書に記載されるとき、本発明の化合物は、「任意に置換された」部分を含有してもよい。一般に、「置換された」という用語は、「任意に」という用語に続くか否かに関わらず、指定の部分の1個以上の水素が好適な置換基で置き換えられていることを意味する。別途指定されない限り、「任意に置換された」基は、基のそれぞれの置換可能な位置で好適な置換基を有してもよく、任意の所与の構造における1つを超える位置が、特定の基から選択される1個を超える置換基で置換され得るとき、その置換基は、あらゆる位置で同じであっても、異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。ある特定の態様では、それとは反対の明示的指示がない限り、個々の置換基がさらに任意に置換(すなわち、さらに置換または非置換)され得ることもまた企図される。

50

【0093】

本明細書で使用される「安定な」という用語は、化合物の生成、検出、およびある特定の態様では、本明細書で開示される目的のうちの1つ以上のためのそれらの回収、精製、および使用を可能にするための条件に供されるとき、実質的に変化させられていない化合物を指す。

【0094】

「任意に置換された」基の置換可能な炭素原子上の好適な一価置換基は、独立してハロゲン； $-(CH_2)_{0-4}R$ ； $-(CH_2)_{0-4}OR$ ； $-O(CH_2)_{0-4}R$ 、 $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}CH(OR)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}Ph$ （それはRで置換され得る）； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ （それはRで置換され得る）； $-CH=CHPh$ （それはRで置換され得る）； $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -ピリジル（それはRで置換され得る）； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)R$ ； $-N(R)C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)C(S)NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}N(R)C(O)OR$ ； $-N(R)N(R)C(O)R$ ； $-N(R)N(R)C(O)NR_2$ ； $-N(R)N(R)C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)R$ ； $-C(S)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR_3$ ； $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR_2$ ； $-C(S)NR_2$ ； $-C(S)SR$ ； $-SC(S)SR$ 、 $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR_2$ ； $-C(O)N(OR)R$ ； $-C(O)C(O)R$ ； $-C(O)CH_2C(O)R$ ； $-C(NOR)R$ ； $-(CH_2)_{0-4}SSR$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR$ ； $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R$ ； $-S(O)_2NR_2$ ； $-(CH_2)_{0-4}S(O)R$ ； $-N(R)S(O)_2NR_2$ ； $-N(R)S(O)_2R$ ； $-N(OR)R$ ； $-C(NH)NR_2$ ； $-P(O)_2R$ ； $-P(O)R_2$ ； $-OP(O)R_2$ ； $-OP(O)(OR)_2$ ； SiR_3 ； $-(C_{1-4}$ 直鎖または分岐鎖アルキレン) $O-N(R)_2$ ；または $-(C_{1-4}$ 直鎖または分岐鎖アルキレン) $C(O)O-N(R)_2$ であり、式中、各Rは、下に定義されるように置換されてもよく、かつ独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5～6員のヘテロアリール環）であるか、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義にもかかわらず、Rの2つの独立した出現が、それらの介入原子（複数可）と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する、3～12員の飽和の単環式もしくは二環式環、部分的不飽和の単環式もしくは二環式環、またはアリール単環式もしくは二環式環を形成し、それらは下に定義されるように置換され得る。

【0095】

R（またはRの2つの独立した出現をそれらの介入原子と一緒にすることによって形成される環）上の好適な一価置換基は、独立してハロゲン、 $-(CH_2)_{0-2}R$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR)_2$ ； $-O(CH_2)_{0-2}R$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR_3$ 、 $-OSiR_3$ 、 $-C(O)SR$ 、 $-(C_{1-4}$ 直鎖または分岐鎖アルキレン) $C(O)OR$ 、または $-SSR$ であり、式中、各Rは、非置換であるか、あるいは「ハロ」に続く場合、1つ以上のハロゲンのみで置換され、かつ独立して、 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和環、部分的不飽和環、もしくはアリール環から選択される。Rの飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、 $=O$

および S が含まれる。

【0096】

「任意に置換された」基の飽和炭素原子上の好適な二価置換基には、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N$
 NR^*_2 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$
 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$ が含まれ、
 式中、 R^* のそれぞれの独立した出現は、水素、下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子
 を有する非置換 5 ~ 6 員の飽和環、部分的不飽和環、もしくはアリール環から選択され
 る。「任意に置換された」基の隣接する置換可能な炭素に結合する好適な二価置換基には
 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ が含まれ、式中、 R^* のそれぞれの独立した出現は、水素、下に
 定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立
 して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 ~ 6 員の飽和環、部分的不飽和環
 、もしくはアリール環から選択される。

10

【0097】

R^* の脂肪族基上の好適な置換基には、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、 $-OH$ 、
 $-OR$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NH_2$ 、
 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ が含まれ、式中、各 R は非置換であるか、ある
 いは「ハロ」に続く場合、1 つ以上のハロゲンのみで置換され、かつ独立して、 C_{1-4} 脂
 肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立
 して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和環、部分的不飽和環、もし
 くはアリール環である。

20

【0098】

「任意に置換された」基の置換可能な窒素上の好適な置換基には、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$
 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)$
 R^+ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、
 または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が含まれ、式中、各 R^+ は、独立して、水素、
 下に定義されるように置換され得る C_{1-6} 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または窒素、酸素、
 もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する非置換 5 ~ 6 員の飽
 和環、部分的不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記の定義にもかかわら
 ず、 R^+ の 2 つの独立した出現が、それらの介入原子 (複数可) と一緒になって、窒素、
 酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する、非置換 3 ~
 12 員の飽和の単環式もしくは二環式環、部分的不飽和の単環式もしくは二環式環、また
 はアリール単環式もしくは二環式環を形成する。

30

【0099】

R^+ の脂肪族基上の好適な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R$ 、 $-(ハロR)$ 、
 $-OH$ 、 $-OR$ 、 $-O(ハロR)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-$
 NH_2 、 $-NHR$ 、 $-NR_2$ 、または $-NO_2$ であり、式中、各 R は、非置換である
 か、あるいは「ハロ」に続く場合、1 つ以上のハロゲンのみで置換され、かつ独立して、
 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、または窒素、酸素、もしくは硫黄から
 独立して選択される 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和環、部分的不飽和環
 、もしくはアリール環である。

40

【0100】

「脱離基」という用語は、結合電子とともにして安定な種として置き換えることができ
 る、電子吸引能力を有する原子 (または原子の群) を指す。好適な脱離基の例には、クロ
 ロ、プロモ、およびヨードを含むハロゲン化物、ならびにトリフル酸塩、メシル酸塩、ト
 シル酸塩、およびプロシル酸塩 (brosylate) を含む擬ハロゲン化物 (スルホン
 酸エステル) が挙げられる。ヒドロキシル基部分は、光延反応によって脱離基に変換され
 得ることも企図される。

【0101】

「保護基」という用語は、特定の化合物の保護誘導体を生み出す化合物の 1 つ以上の官

50

能基を保護する基を意味する。保護され得る官能基には、例として、アミノ基、ヒドロキシ基等が含まれる。保護基は、当業者には周知であり、例えば、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999、およびそこに引用された参考文献において記載されている。

【0102】

「アミノ保護基」という用語は、アミノ基における所望ではない反応を妨げるために適切な保護基を意味し、これには、tert-ブトキシカルボニル(BOC)、トリチル(Tr)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、9-フルオレニルメトキシカルボニル(FMOC)、ホルミル、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBS)、ベンジル、p-メトキシベンジル、p-フルオロベンジル、p-クロロベンジル、p-プロモベンジル、ジフェニルメチル、ナフチルメチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0103】

「ヒドロキシ保護基」という用語は、ヒドロキシ基における所望ではない反応を妨げるために適切な保護基を意味する。代表的なヒドロキシ保護基としては、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TEs)、tert-ブチルジメチルシリル(TBS)等のトリ(1-6C)-アルキルシリル基を含むシリル基；ホルミル、アセチル等の(1-6C)-アルカノイル基を含むエステル(アシル基)；ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)、9-フルオレニルメチル(Fm)、ジフェニルメチル(ベンズヒドリル、DPM)等のアリールメチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

「加水分解性基」および「加水分解性部分」という用語は、例えば、塩基性または酸性条件下で、加水分解を経ることができる官能基を指す。加水分解性残基の例としては、酸ハロゲン化物、活性カルボン酸、および当該技術分野で既知の種々の保護基が挙げられるが、これらに限定されない(例えば、“*Protective Groups in Organic Synthesis*,” T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999を参照されたい)。

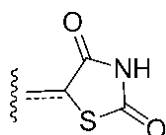
【0105】

「有機残基」という用語は、炭素含有残基、すなわち、少なくとも1個の炭素原子を含む残基を定義し、上に定義される炭素含有基、残基、またはラジカルを含むが、これらに限定されない。有機残基は、種々のヘテロ原子を含有するか、または酸素、窒素、硫黄、リン等を含むヘテロ原子を介して別の分子に結合され得る。有機残基の例としては、アルキルまたは置換アルキル、アルコキシまたは置換アルコキシ、一置換または二置換アミノ、アミド基等が挙げられるが、これらに限定されない。有機残基は、好ましくは、1~18個の炭素原子、1~15個の炭素原子、1~12個の炭素原子、1~8個の炭素原子、1~6個の炭素原子、または1~4個の炭素原子を含み得る。さらなる態様では、有機残基は、2~18個の炭素原子、2~15個の炭素原子、2~12個の炭素原子、2~8個の炭素原子、2~4個の炭素原子、または2~4個の炭素原子を含み得る。

【0106】

「残基」という用語に非常に近い同義語は、「ラジカル」という用語であり、それは本明細書および結びの特許請求の範囲で使用されるとき、分子がどのように調製されるかに関わらず、本明細書に記載される分子の断片、基、または部分構造を指す。例えば、特定の化合物中の2,4-チアゾリジンジオンラジカルは、チアゾリジンジオンが化合物の調製に用いられているかに関わらず、構造

【化6】



10

20

30

40

50

を有する。いくつかの実施形態では、ラジカル（例えば、アルキル）は、1個以上の「置換基ラジカル」がそこに結合されたことによって、さらに修飾され得る（すなわち、置換アルキル）。本明細書の他の箇所ではそれとは反対の指示がない限り、所与のラジカル中の原子の数は、本発明には重要ではない。

【0107】

「有機ラジカル」は、その用語が本明細書で定義され、使用されるとき、1個以上の炭素原子を含有する。有機ラジカルは、例えば、1～26個の炭素原子、1～18個の炭素原子、1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、または1～4個の炭素原子を有し得る。さらなる態様では、有機ラジカルは、2～26個の炭素原子、2～18個の炭素原子、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、2～6個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有し得る。有機ラジカルはしばしば、有機ラジカルの炭素原子のうちの少なくともいくつかに結合された水素を有する。無機原子を含まない有機ラジカルの一例は、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチルラジカルである。いくつかの実施形態では、有機ラジカルは、ハロゲン、酸素、硫黄、窒素、リン等を含む、そこにまたはその中に結合された、1～10個の無機ヘテロ原子を含有し得る。有機ラジカルの例としては、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、一置換アミノ、二置換アミノ、アシルオキシ、シアノ、カルボキシ、カルボアルコキシ、アルキルカルボキサミド、置換アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミド、置換ジアルキルカルボキサミド、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオアルキル、チオハロアルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ (haloalkoxy)、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、複素環式、または置換複素環式ラジカルが挙げられるが、これらに限定されず、ここでの用語は、本明細書の他の箇所では定義される。ヘテロ原子を含む有機ラジカルの少数の非限定的例としては、アルコキシラジカル、トリフルオロメトキシラジカル、アセトキシラジカル、ジメチルアミノラジカル等が挙げられる。

【0108】

「無機ラジカル」は、その用語が本明細書で定義され、使用されるとき、炭素原子を含有せず、したがって、炭素以外の原子のみを含有する。無機ラジカルは、水素、窒素、酸素、ケイ素、リン、硫黄、セレンウム、ならびにフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素等のハロゲンから選択される、原子の結合された組み合わせを含み、それは個々に存在するか、またはそれらの化学的に安定な組み合わせと一緒に結合され得る。無機ラジカルは、一緒に結合された、上に列挙される10個以下の、または好ましくは1～6個もしくは1～4個の無機原子を有する。無機ラジカルの例としては、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、チオール、硫酸塩、リン酸塩、および同様の一般的に既知である無機ラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。無機ラジカルは、その中に結合された、周期表の金属元素（アルカリ金属、アルカリ土類金属、遷移金属、ランタニド金属、またはアクチニド金属等）を有さないが、かかる金属イオンは時に、硫酸塩、リン酸塩等の陰イオン性無機ラジカル、または同様の陰イオン性無機ラジカルのために、薬学的に許容される陽イオンとしての機能を果たすことができる。本明細書の他の箇所では特に別途指示しない限り、無機ラジカルは、ボロン、アルミニウム、ガリウム、ゲルマニウム、ヒ素、スズ、鉛、もしくはテルル等の半金属元素、または貴ガス元素を含まない。

【0109】

本明細書に記載される化合物は、1つ以上の二重結合を含有し得、故に、シス/トランス (E/Z) 異性体、ならびに他の立体配座異性体を生じさせる可能性がある。反対の定めのない限り、本発明は、すべてのかかる可能性のある異性体、ならびにかかる異性体の混合物を含む。

【0110】

反対の定めのない限り、実線としてのみ示され、くさび形または破線としては示されない化学結合を有する式は、それぞれの可能性のある異性体、例えば、それぞれの鏡像異性体およびジアステレオマー、ならびにラセミまたは非ラセミ (racemic) 混合物

等の異性体の混合物を企図する。本明細書に記載される化合物は、1つ以上の不斉中心を含有することができ、故に、ジアステレオマーおよび光学異性体を生じさせる可能性がある。それとは反対の定めのない限り、本発明は、すべてのかかる可能性のあるジアステレオマーならびにそれらのラセミ混合物、それらの実質的に純粋な分解鏡像異性体、すべての可能性のある幾何異性体、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。立体異性体の混合物、ならびに単離された特異的な立体異性体もまた含まれる。かかる化合物を調製するために使用される合成手順の経過中、または当業者に既知のラセミ化もしくはエピ化手順を使用する際に、かかる手順の生成物は、立体異性体の混合物であり得る。

【0111】

多くの有機化合物は、平面偏光の平面を回転させる能力を有する光学活性型で存在する。光学活性化合物を説明する際、接頭辞DおよびLまたはRおよびSは、そのキラル中心（複数可）の周りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞dおよびlまたは(+)および(-)は、化合物による平面偏光の回転の記号を明示するために用いられる。例えば、(-)またはlの接頭辞が付いた化合物は、化合物が左旋性であることを意味し、(+)またはdの接頭辞が付いた化合物は、化合物が右旋性であることを意味する。所与の化学構造について、立体異性体と呼ばれる、これらの化合物は、それらが互いに重ね合わせ不可能な鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体と称され得、かかる異性体の混合物は、しばしば鏡像異性体混合物と称される。鏡像異性体の50:50の混合物は、ラセミ混合物と称される。本明細書に記載される化合物の多くは、1つ以上のキラル中心を有し得、したがって、異なる鏡像異性型で存在し得る。所望される場合、キラル炭素を、アスタリスク(*)で表記することができる。キラル炭素への結合が開示される式中で直線として図示されるとき、キラル炭素の(R)および(S)両方の配置、故にその鏡像異性体および混合物の両方が式内に包含されることが理解される。当該技術分野で使用されるように、キラル炭素の周りの絶対配置を明記することが所望されるとき、キラル炭素への結合の一方は、くさび形として示すことができ(平面より上の原子への結合)、他方は、一連のまたはくさび形の短い平行線として示すことができる(平面より下の原子への結合)。カーン・インゴルド・プレローグ系を使用して、(R)または(S)配置をキラル炭素に割り当てることができる。

【0112】

本明細書に記載される化合物は、それらの天然の同位体存在度および非天然の存在度の両方での原子を含む。開示される化合物は、1個以上の原子が、自然界で典型的に見出される原子質量または質量数とは異なる、原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられるという事実を除いて記載されるものと同一である、同位体標識されるか、同位体置換された化合物であり得る。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl 等の水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。化合物は、そのプロドラッグをさらに含み、上述の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む、該化合物または該プロドラッグの薬学的に許容される塩は本発明の範囲内である。本発明のある特定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H および ^{14}C 等の放射性同位体が入り込まれている化合物は、薬物および/または基質の組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化した、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体が、その調製の容易さおよび検出性のために特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、 ^2H のようなより重い同位体による置換は、より優れた代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または必要用量の減少等に起因するある特定の治療上の利点を得ることが可能であるため、いくつかの状況において好ましい場合がある。本発明の同位体標識された化合物およびそのプロドラッグは、一般に、下記の手順を行うことによって、同位体標識されていない試薬を、容易に入手可能な同位体標識された試薬で置き換えることによって調製することができる。

【0113】

本発明に記載される化合物は、溶媒和物として存在し得る。いくつかの場合、溶媒和物

10

20

30

40

50

を調製するのに使用される溶媒は水溶液であり、そのためその溶媒和物は、しばしば水和物と称される。化合物は、水和物として存在し得、それは、例えば、溶媒または水溶液からの結晶化によって得ることができる。この関連において、1つ、2つ、3つ、またはいずれの任意数の溶媒または水分子は、本発明による化合物と組み合わせたり、溶媒和物および水和物を形成し得る。それとは反対の定めのない限り、本発明は、すべてのかかる可能性のある溶媒和物を含む。

【0114】

「共結晶」という用語は、それらの安定性を非共有結合性の相互作用から受ける、2つ以上の分子の物理的会合を意味する。この分子錯体の1つ以上の構成要素は、結晶格子における安定なフレームワークを提供する。ある特定の事例では、ゲスト分子は、無水物または溶媒和物として結晶格子中に組み込まれ、例えば、“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?” Almarasson, O., et al., The Royal Society of Chemistry, 1889 - 1896, 2004を参照されたい。共結晶の例は、p-トルエンスルホン酸およびベンゼンスルホン酸を含む。

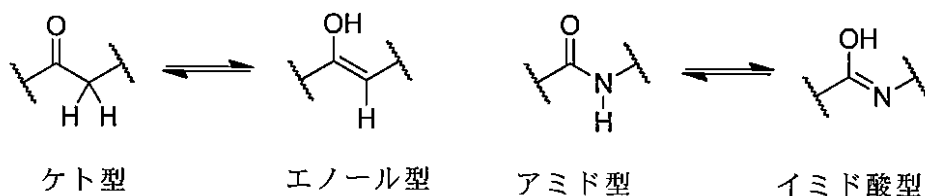
10

【0115】

本明細書に記載されるある特定の化合物は、互変異性体の平衡として存在し得ることもまた理解される。例えば、 α -水素を有するケトンは、ケト型およびエノール型の平衡で存在し得る。

20

【化7】



30

同様に、N-水素を有するアミドは、アミド型およびイミド酸型の平衡で存在し得る。それとは反対の定めのない限り、本発明は、すべてのかかる可能性のある互変異性体を含む。

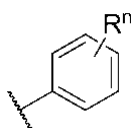
【0116】

化学物質は、多形型または修飾と称される、異なる秩序の状態が存在する固体を形成することが知られている。多形物質の異なる修飾は、それらの物理的特性において大幅に異なり得る。本発明による化合物は、異なる多形型で存在し得、それによって特定の修飾が準安定性であることが可能となる。それとは反対の定めのない限り、本発明は、すべてのかかる可能性のある多形型を含む。

【0117】

いくつかの態様では、化合物の構造は、式：

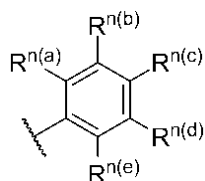
【化8】



によって表され得、式：

40

【化 9】



と同等であると理解され、式中、 n は、典型的には、整数である。つまり、 R^n は、5個の独立した置換基、 $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ を表すことが理解される。「独立した置換基」とは、それぞれの R 置換基が独立して定義され得ることを意味する。例えば、1つの事例において $R^{n(a)}$ がハロゲンである場合、 $R^{n(b)}$ は、その事例において必ずしもハロゲンであるわけではない。

10

【0118】

本明細書で開示されるある特定の物質、化合物、組成物、および構成要素は、商業的に得られるか、当業者に一般に既知の技法を使用して容易に合成することができる。例えば、開示される化合物および組成物を調製する際に使用される出発物質および試薬は、Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.), もしくはSigma (St. Louis, Mo.)等の商業的な供給業者から入手可能であるか、またはFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989), Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition), およびLarock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)等の参考文献に述べられる手順に従って、当業者に既知である方法によって調製される。

20

30

【0119】

別途明示的な定めのない限り、本明細書に記述されるいかなる方法も、そのステップが具体的な順序で行われることを必要とするものとして解釈されることは決して意図されない。したがって、方法の特許請求が、そのステップによって従われるべき順序を実際に列挙しない場合、または特許請求の範囲または説明において、ステップが具体的な順序に限定されるべきであるという別途具体的な定めのない限り、どのような観点においても、順序が推定されることは決して意図されない。これは、ステップまたは作業フローの配置に関する論理上の事柄、文法構成もしくは句読点から生じる明白な意味、および本明細書に記載される実施形態の数またはタイプを含む、解釈についてのいずれの可能性のある非明示的根拠にも適用される。

40

【0120】

本発明の組成物を調製するために使用される構成要素、ならびに本明細書で開示される方法内で使用される組成物自体が開示される。これらおよび他の材料は、本明細書において開示され、これらの材料の組み合わせ、サブセット、相互作用、群等が開示されるとき、これらの化合物の様々な個々および集約的組み合わせおよび順列のそれぞれに関する特異的な言及は明らかに開示されないかもしれないが、それぞれが特異的に企図され、本明細書に記載されることを理解されたい。例えば、特定の化合物が開示および考察され、また化合物を含むいくつかの分子に対して行うことができるいくつかの修飾が考察される場合、特にそれとは反対の指示がない限り、化合物のありとあらゆる組み合わせおよび置換、ならびに可能な修飾が具体的に企図される。故に、分子A、B、およびCのクラス、な

50

らびに分子D、E、およびFのクラスが開示され、また組み合わせ分子A - Dの一例が開示される場合、たとえそれぞれが個々に列挙されていなくても、それぞれは個々にかつ集合的に企図され、つまり、組み合わせA - E、A - F、B - D、B - E、B - F、C - D、C - E、およびC - Fが考慮されており、開示されていることを意味する。同様に、これらのいずれの部分集合または組み合わせもまた開示される。故に、例えば、A - E、B - F、およびC - Eの下位群が、開示されていると見なされる。この概念は、本発明の組成物を作製および使用する方法におけるステップを含むが、これらに限定されない、本出願のすべての態様に適用される。故に、行われ得る多様な追加的ステップが存在する場合、これらの追加的ステップのそれぞれは、本発明の方法の任意の具体的な実施形態または実施形態の組み合わせとともに行われ得ることが理解される。

10

【0121】

本明細書で開示される組成物は、ある特定の機能を有することが理解される。開示される機能を行うためのある特定の構造上の必要条件が本明細書で開示され、開示される構造に関連する同じ機能を行うことができる多様な構造が存在し、これらの構造は典型的に同じ結果を達成するであろうことが理解される。

B. 化合物

【0122】

一態様では、本発明は、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。さらなる態様では、これらの化合物は、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)の阻害剤として有用である。さらに、一態様では、本発明の化合物は、無制御な細胞増殖の障害の治療に有用である。さらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、癌または腫瘍である。さらなる態様では、本発明の化合物は、炎症の障害の治療に有用である。なおさらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、本明細書にさらに記載される、BTK機能不全に関連する。

20

【0123】

それぞれの開示される誘導体は、任意にさらに置換され得ることが企図される。いずれか1つ以上の誘導体が、本発明から任意に省略され得ることもまた企図される。開示される化合物は、開示される方法によって提供され得ることが理解される。開示される化合物は、開示される使用方法において用いられ得ることもまた理解される。

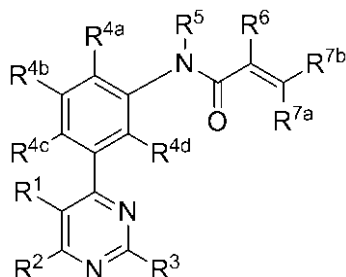
1. 構造

30

【0124】

1つの態様では、本発明は、式：

【化10】



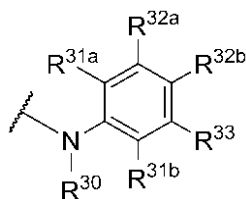
40

によって表される構造を有する化合物であって、式中、R¹が、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、-(C1 - C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}、-NHR¹⁰、-(C=O)NHR¹⁰、および-SO₂R⁹から選択され、R^{8a}およびR^{8b}のそれぞれが、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、およびAr¹から選択され、R⁹が、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルア

50

ミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに -SO₂R²¹ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R²¹ が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R¹⁰ が、 Ar^2 および - (C 1 - C 6 アルキル) - Ar^2 から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに Cy¹ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルであり、Cy¹ が、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、R² が、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- (C 1 - C 6 アルキル) - NR^{11a}R^{11b}、および -SO₂R¹² から選択されるか、あるいは、式中、R¹ および R² が、任意に共有結合され、中間炭素、および 0 ~ 2 個のヘテロ原子と一緒になり、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、R¹² が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに -SO₂R²² から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R²² が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³ が、式：

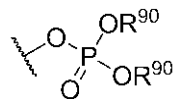
【化 1 1】



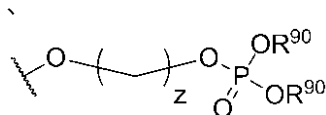
によって表される構造を有する基であり、式中、R³⁰ が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキル

アミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂ R¹⁵から選択され、各 R¹⁵が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R^{32a}およびR^{32b}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- S O₂ R¹⁶、ならびに式：

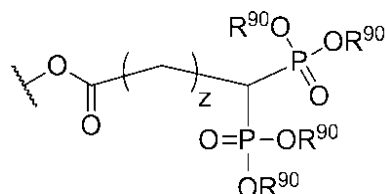
【化 1 2】



10



、および



20

によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R¹⁶が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、z が、1、2、および3から選択される整数であり、R⁹⁰の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、R³³が、- C y²、- O - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²、および - N R⁵⁰ - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²から選択され、m が、1、2、3、および4から選択される整数であり、R⁵⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{51a}およびR^{51b}の各出現が、独立して、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択され、C y²が、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員のC 3 - C 6 複素環であり、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、およびR^{4d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、R⁵が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R⁶が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{7a}およびR^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および - (C 1 - C 3 アルキル) - N (C 1 - C 3 アルキル) (C 1 - C 3 アルキル) から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体に関する。

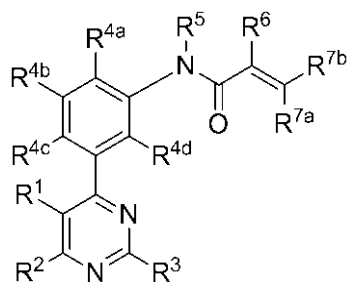
30

40

【 0 1 2 5】

種々の態様では、本発明は、式：

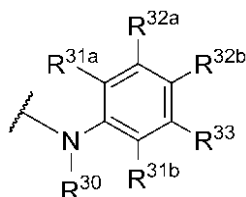
【化 1 3】



によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3~7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)

)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよびC 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - S O₂ R²²から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各R²²が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³が、式：

【化14】



10

によって表される構造を有する基であり、式中、R³⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{31a}およびR^{31b}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂ R¹⁵から選択され、各R¹⁵が、存在する場合、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択され、R^{32a}およびR^{32b}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂ R¹⁶から選択され、各R¹⁶が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³³が、- C y²、- O - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²、および - N R⁵⁰ - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²から選択され、mが、1、2、3、および4から選択される整数であり、R⁵⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{51a}およびR^{51b}の各出現が、独立して、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択され、C y²が、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員のC 3 - C 6 複素環であり、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、およびR^{4d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、R⁵が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R⁶が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{7a}およびR^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および - (C 1 - C 3 アルキル) - N (C 1 - C 3 アルキル) (C 1 - C 3 アルキル) から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体に関する。

20

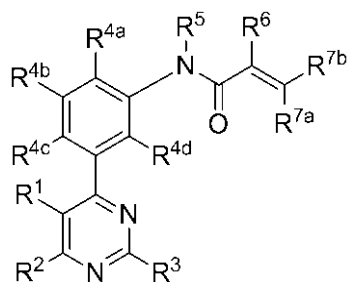
30

40

【0126】

種々の態様では、本発明は、式：

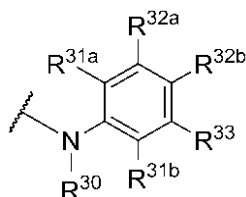
【化 15】



によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)

)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよびC 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - S O₂ R²²から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各R²²が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³が、式：

【化16】

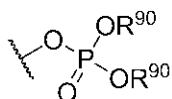


10

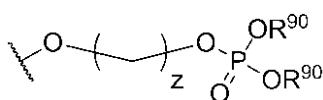
によって表される構造を有する基であり、式中、R³⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{31a}およびR^{31b}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂ R¹⁵から選択され、各R¹⁵が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R^{32a}が、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂ R¹⁶から選択され、R^{32b}が、- O Hおよび式：

20

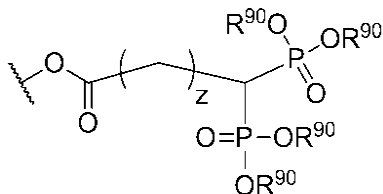
【化17】



30



、および



40

によって表される構造を有する基から選択され、式中、各R¹⁶が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、z が、1、2、および3から選択される整数であり、R⁹⁰の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、R³³が、- C y²、- O - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²、および - N R⁵⁰ - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²から選択され、m が、1、2、3、および4から選択される整数であり、R⁵⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{51a}およびR^{51b}の各出現が、独立して、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択され、C y²が、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 -

50

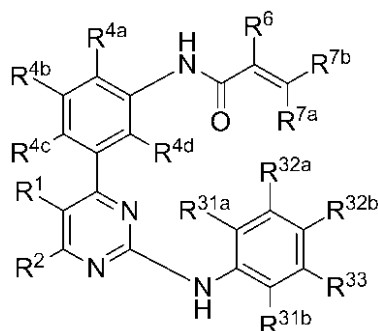
C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C₁ - C₆ハロアルキル、およびC₁ - C₆ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員のC₃ - C₆複素環であり、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、およびR^{4d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆モノハロアルキル、およびC₁ - C₆ポリハロアルキルから選択され、R⁵が、水素およびC₁ - C₆アルキルから選択され、R⁶が、水素およびC₁ - C₆アルキルから選択され、R^{7a}およびR^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、C₁ - C₆アルキル、および - (C₁ - C₃アルキル) - N (C₁ - C₃アルキル) (C₁ - C₃アルキル) から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体に関する。

10

【0127】

1つの態様では、本発明は、式：

【化18】



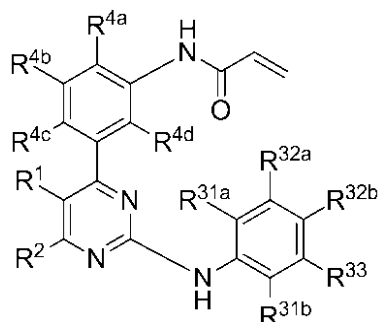
20

によって表される構造を有する化合物に関し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【0128】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化19】



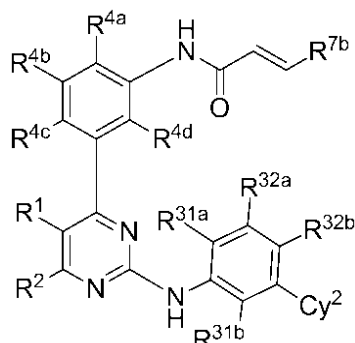
30

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【0129】

さらなる態様では、本化合物は、

【化20】



40

から選択される式によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義さ

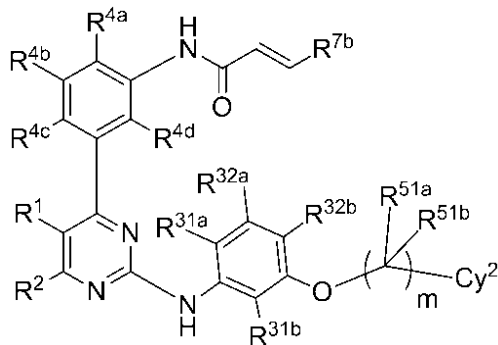
50

れるものである。

【 0 1 3 0 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 2 1 】



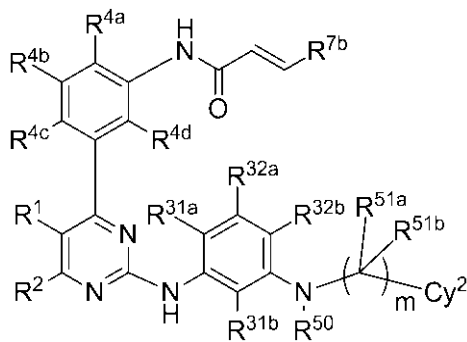
10

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 3 1 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 2 2 】



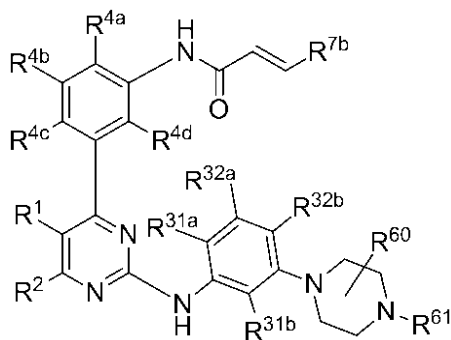
20

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

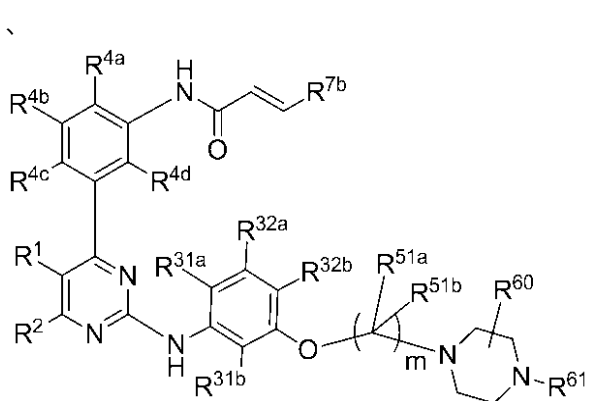
【 0 1 3 2 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 2 3 】



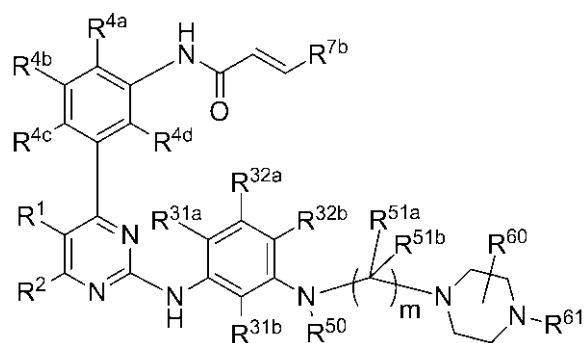
30



40

50

、または

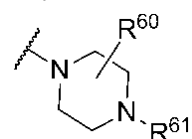


10

によって表される構造を有し、式中、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択されるが、但し、 R^{60} の少なくとも6つの出現が、水素であることを条件とし、 R^{61} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

式：

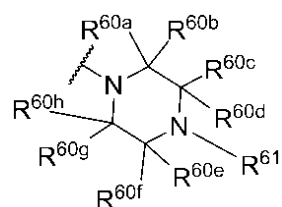
【化24】



20

によって表される部分の構造が、式：

【化25】



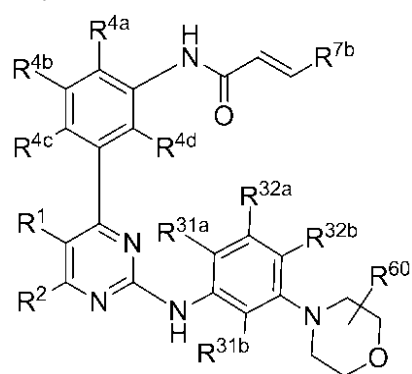
と同等であると理解されることが理解される。つまり、 R^{60} が、8個の独立した置換基、 R^{60a} 、 R^{60b} 、 R^{60c} 、 R^{60d} 、 R^{60e} 、 R^{60f} 、 R^{60g} 、および R^{60h} を表すことが理解される。「独立した置換基」とは、それぞれのR置換基が独立して定義され得ることを意味する。さらに、「 R^{60} の各出現」が、その8個の独立した置換基、 R^{60a} 、 R^{60b} 、 R^{60c} 、 R^{60d} 、 R^{60e} 、 R^{60f} 、 R^{60g} 、および R^{60h} を指すことが理解される。

30

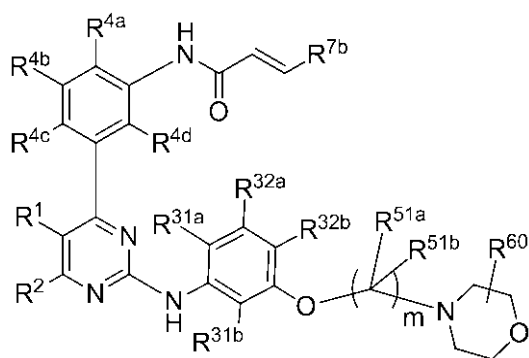
【0133】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化26】

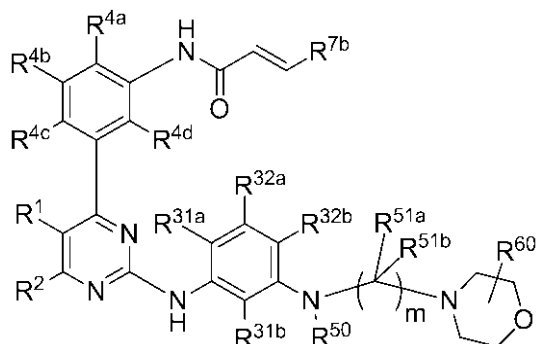


40



10

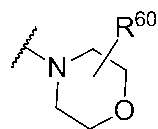
、または



20

によって表される構造を有し、式中、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択されるが、但し、 R^{60} の少なくとも5つの出現が、水素であることを条件とし、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。式：

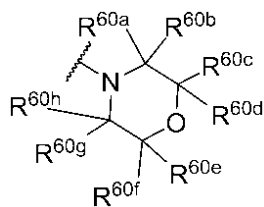
【化27】



30

によって表される部分の構造が、式：

【化28】



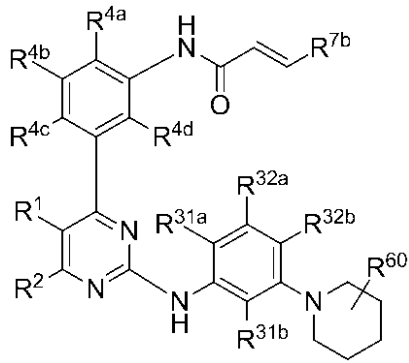
と同等であると理解されることが理解される。つまり、 R^{60} が、8個の独立した置換基、 R^{60a} 、 R^{60b} 、 R^{60c} 、 R^{60d} 、 R^{60e} 、 R^{60f} 、 R^{60g} 、および R^{60h} を表すことが理解される。「独立した置換基」とは、それぞれのR置換基が独立して定義され得ることを意味する。さらに、「 R^{60} の各出現」が、その8個の独立した置換基、 R^{60a} 、 R^{60b} 、 R^{60c} 、 R^{60d} 、 R^{60e} 、 R^{60f} 、 R^{60g} 、および R^{60h} を指すことが理解される。

40

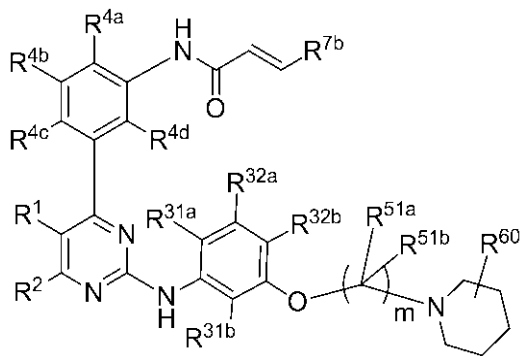
【0134】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 2 9】

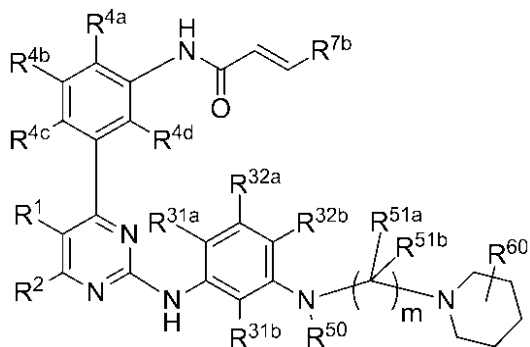


10



20

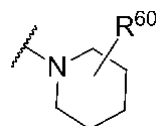
、または



30

によって表される構造を有し、式中、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択されるが、但し、 R^{60} の少なくとも7つの出現が、水素であることを条件とし、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。式：

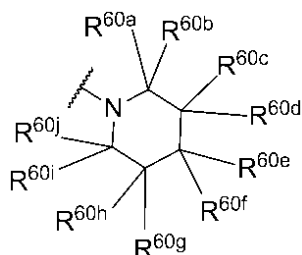
【化 3 0】



40

によって表される部分の構造が、式：

【化 3 1】



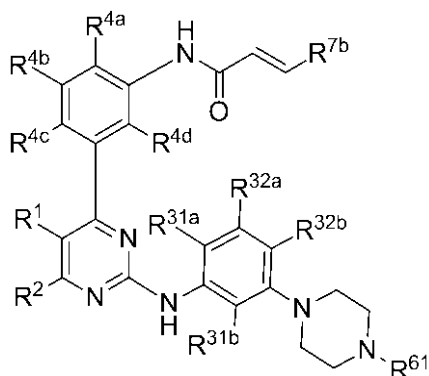
と同等であると理解されることが理解される。つまり、 R^{60} が、10個の独立した置換基、 R^{60a} 、 R^{60b} 、 R^{60c} 、 R^{60d} 、 R^{60e} 、 R^{60f} 、 R^{60g} 、 R^{60h} 、 R^{60i} 、および R^{60j} を表すことが理解される。「独立した置換基」とは、各 R^{60} 置換基が独立して定義され得ることを意味する。さらに、「 R^{60} の各出現」が、その10個の独立した置換基、 R^{60a} 、 R^{60b} 、 R^{60c} 、 R^{60d} 、 R^{60e} 、 R^{60f} 、 R^{60g} 、 R^{60h} 、 R^{60i} 、および R^{60j} を指すことが理解される。

10

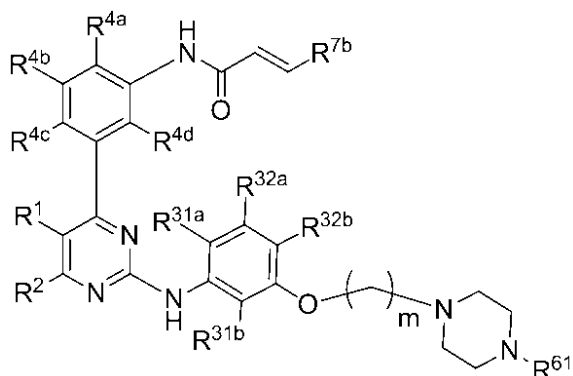
【0135】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 3 2】

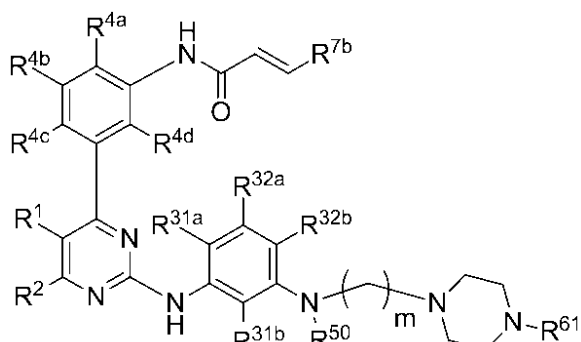


20



30

、または



40

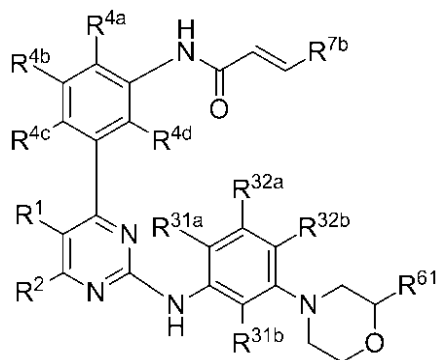
によって表される構造を有し、式中、 R^{61} は、水素およびC1 - C6アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

50

【 0 1 3 6 】

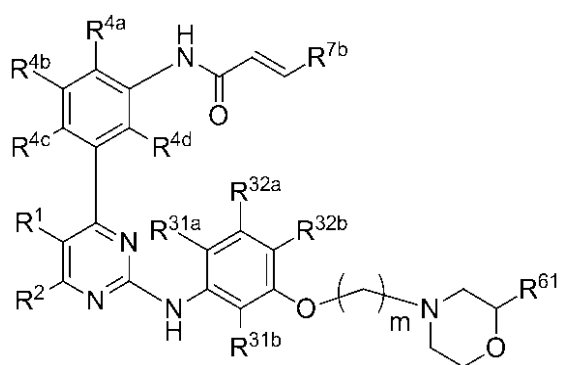
さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 3 3 】



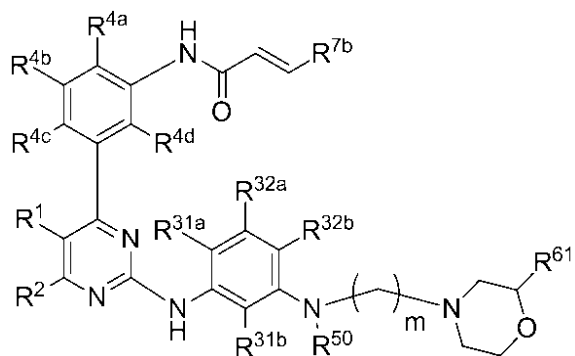
10

、



20

、または



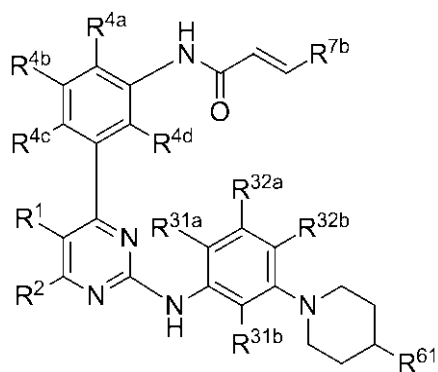
30

によって表される構造を有し、式中、 R^{61} は、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 3 7 】

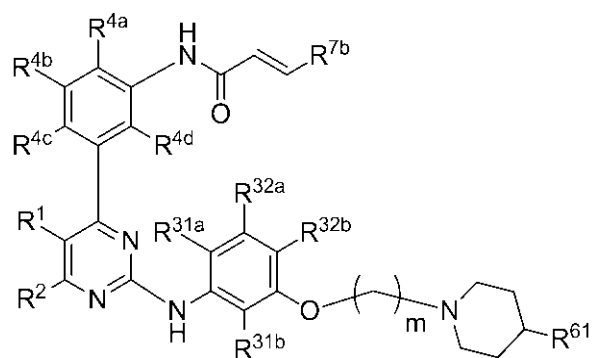
さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 3 4 】

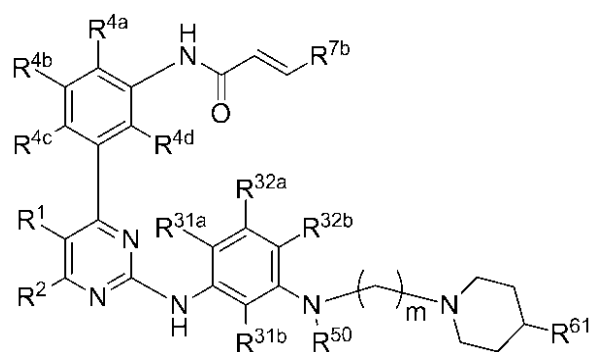


40

50



、または

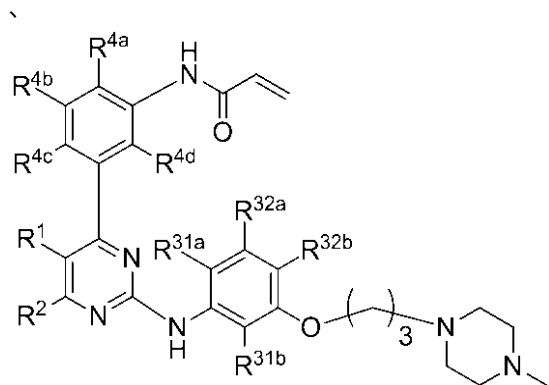
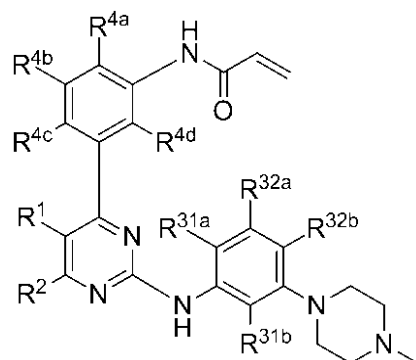


によって表される構造を有し、式中、 R^{61} は、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

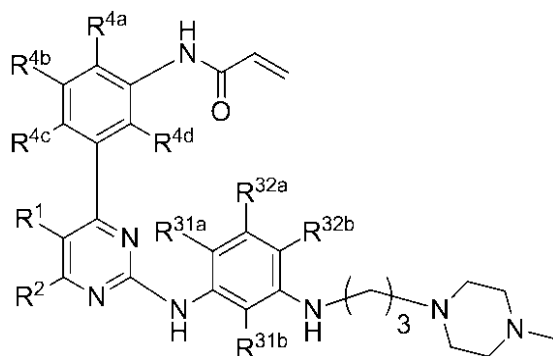
【 0 1 3 8 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 3 5 】



、または



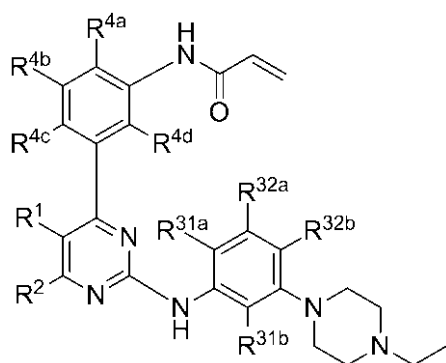
10

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

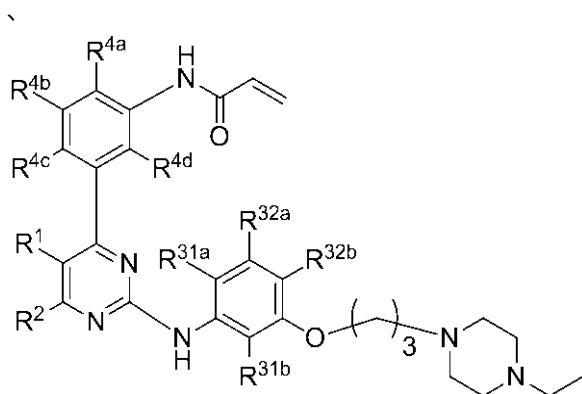
【 0 1 3 9 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 3 6 】

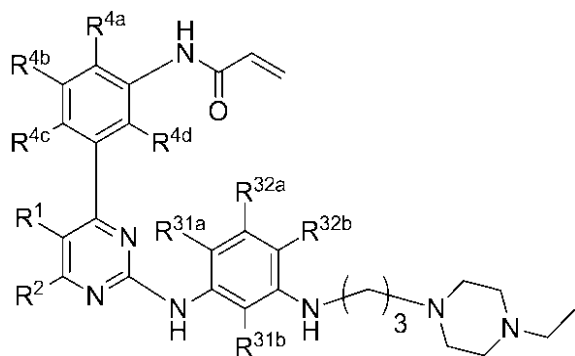


20



30

、または



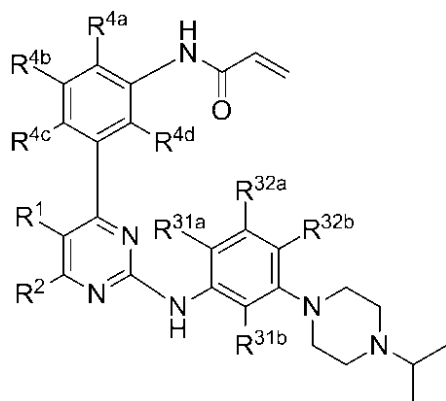
40

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

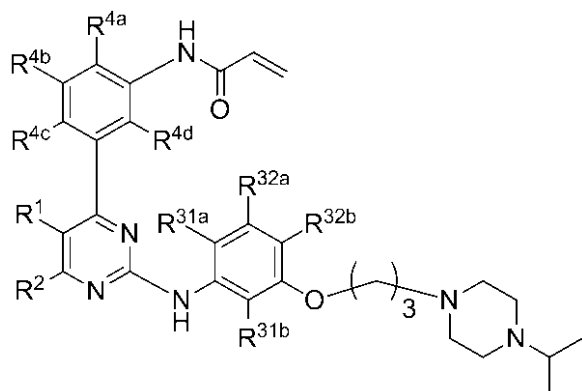
【 0 1 4 0 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 3 7】

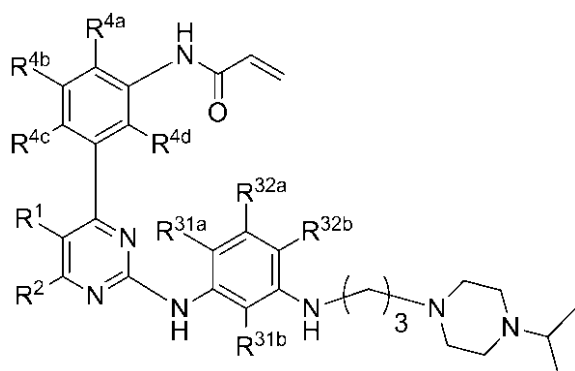


10



20

、または



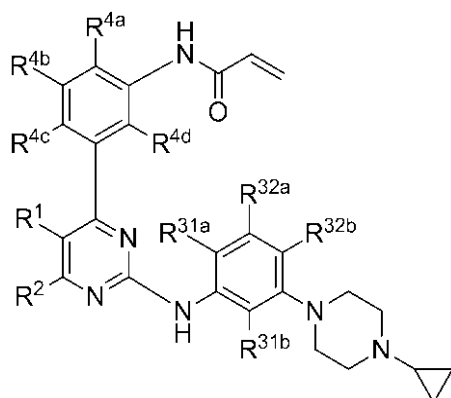
30

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 4 1】

さらなる態様では、本化合物は、式：

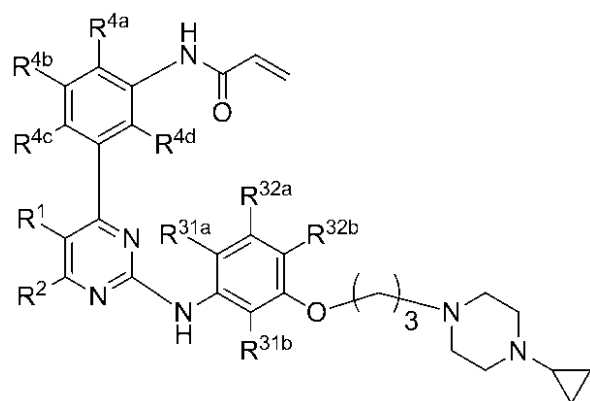
【化 3 8】



40

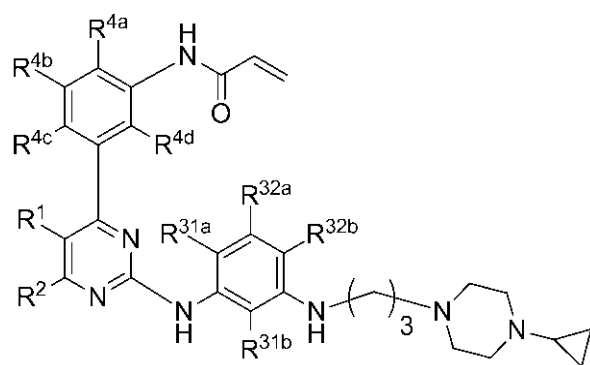
50

、



10

、または



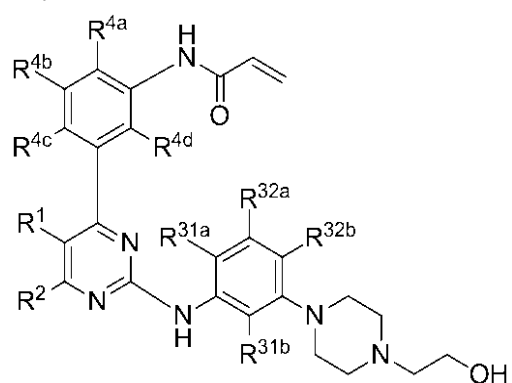
20

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 4 2 】

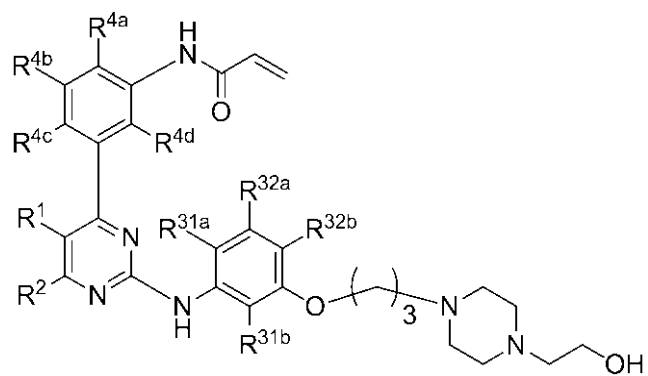
さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 3 9 】



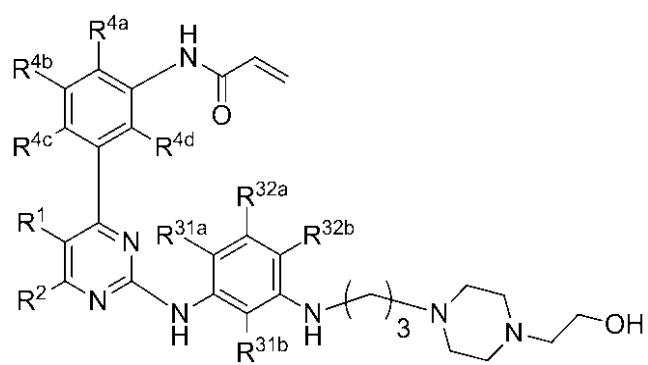
30

、



40

、または



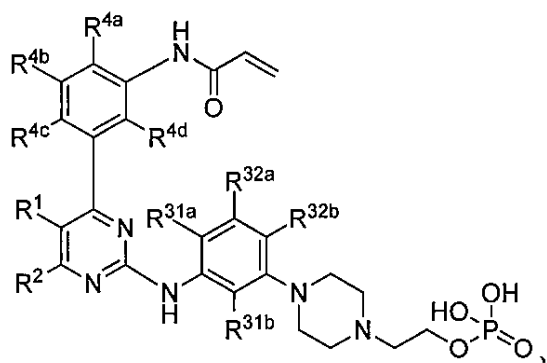
10

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

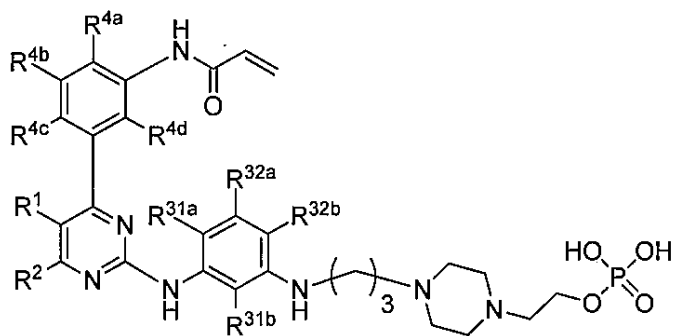
【 0 1 4 3 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

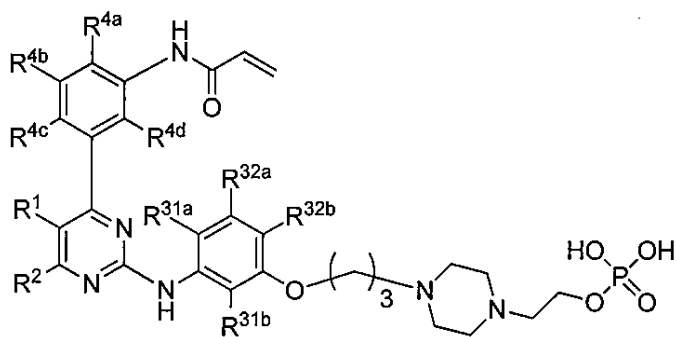
【化 40 - 1】



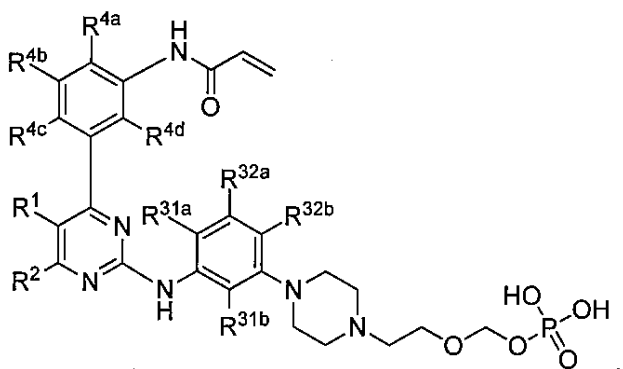
10



20

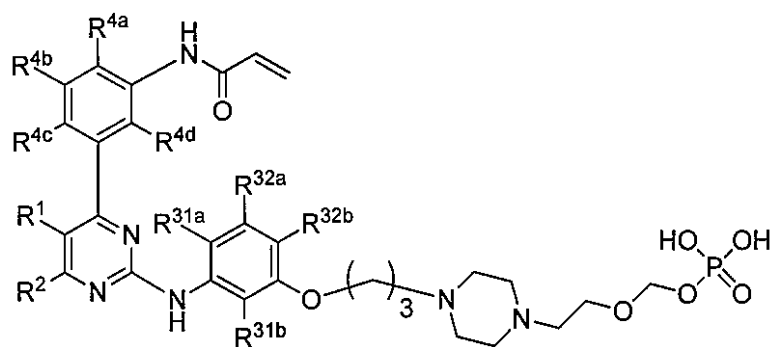


30

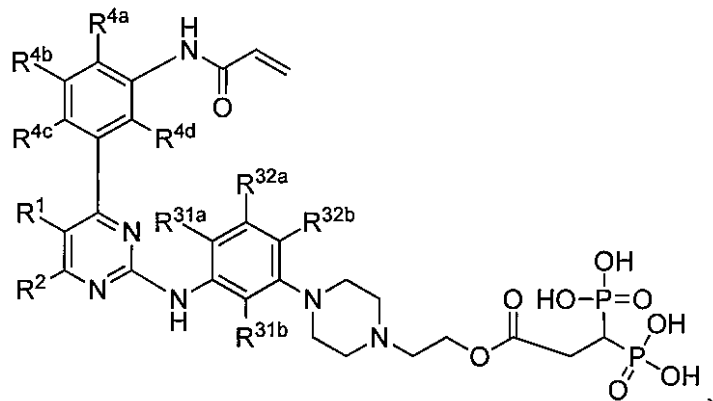


40

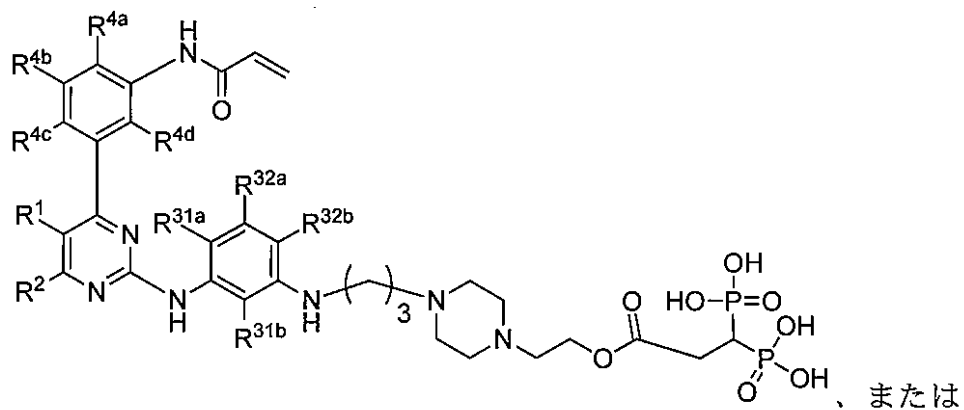
【化 4 0 - 2】



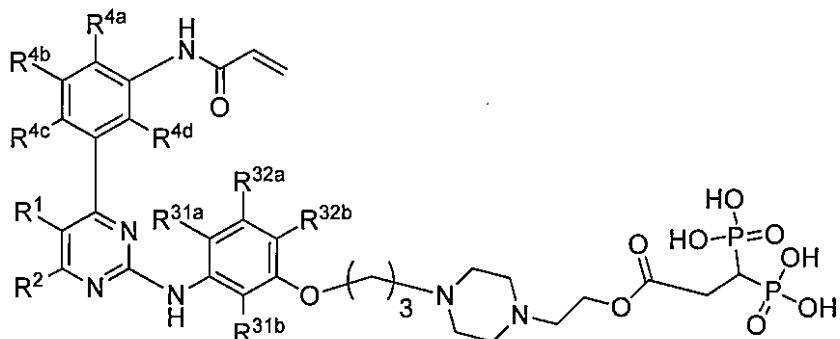
10



20



30



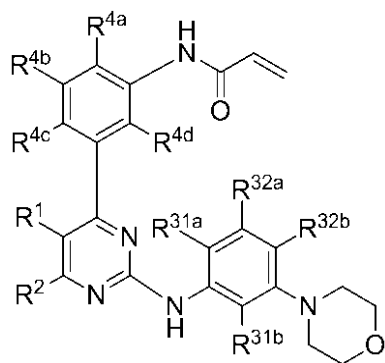
40

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 4 4】

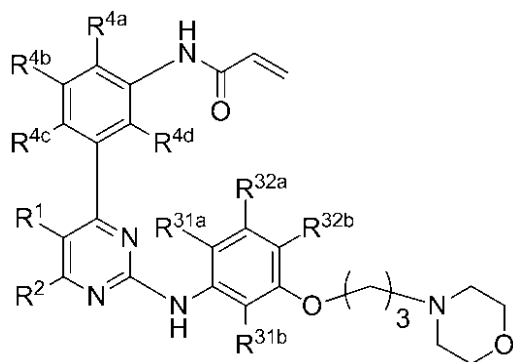
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 4 1】



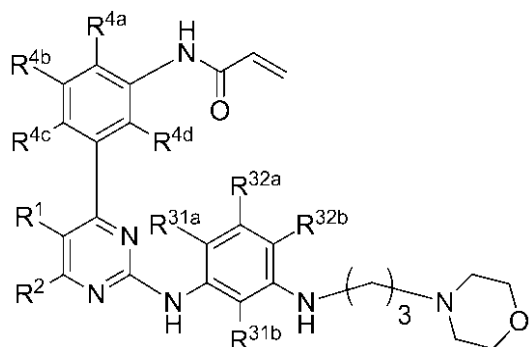
10

、



20

、または



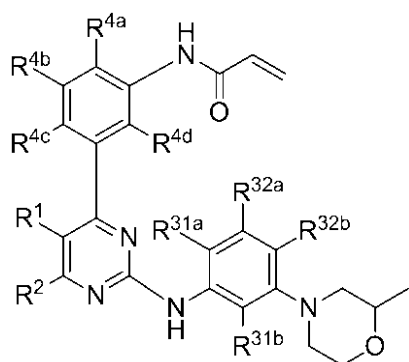
30

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 4 5 】

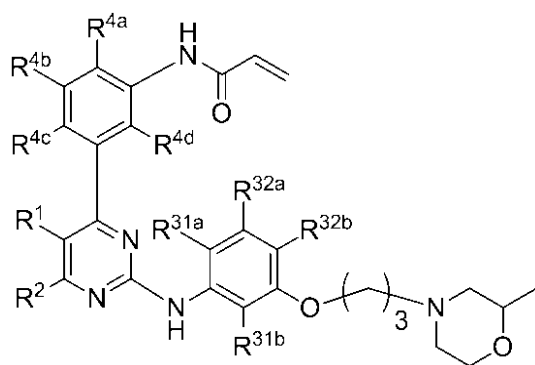
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 4 2】



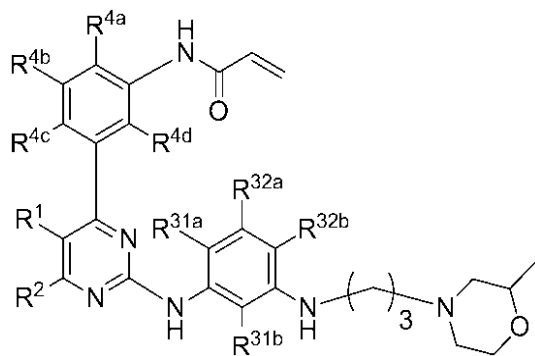
40

、



10

、または



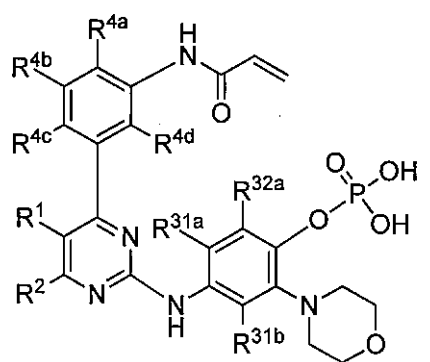
20

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

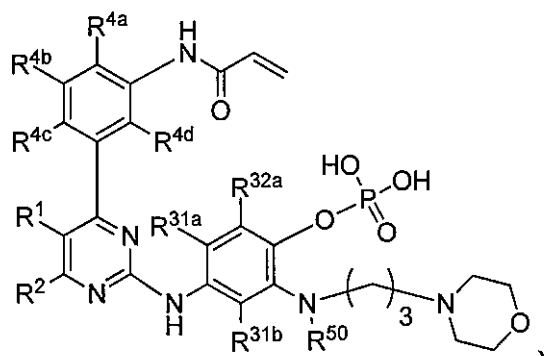
【 0 1 4 6 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

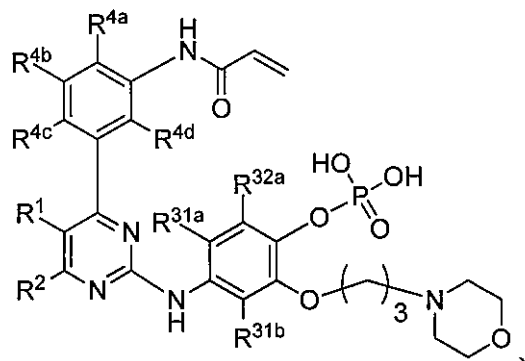
【化 4 3 - 1】



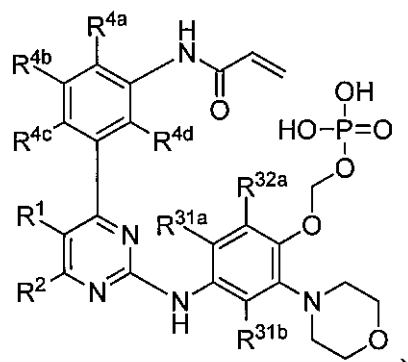
10



20

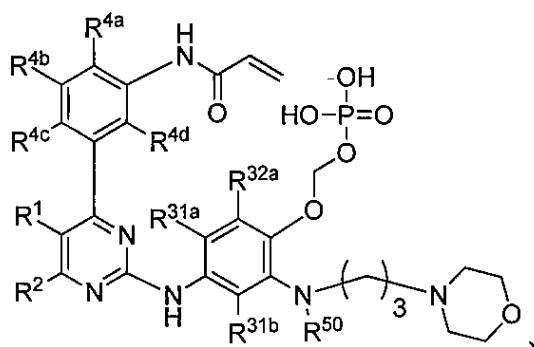


30

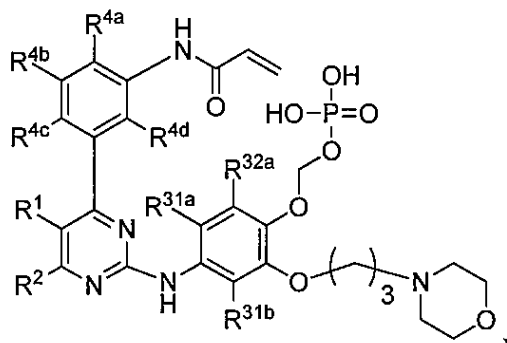


40

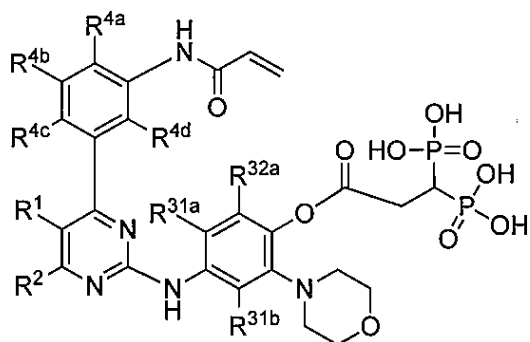
【化 4 3 - 2】



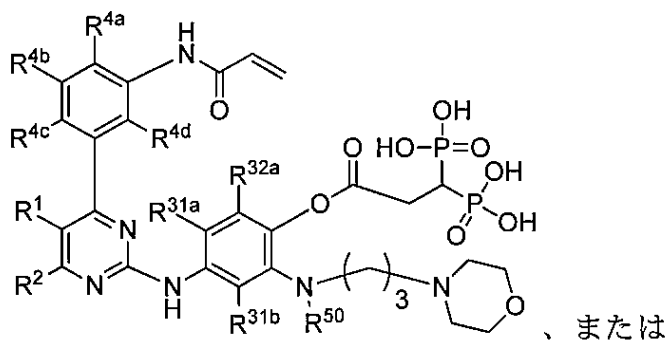
10



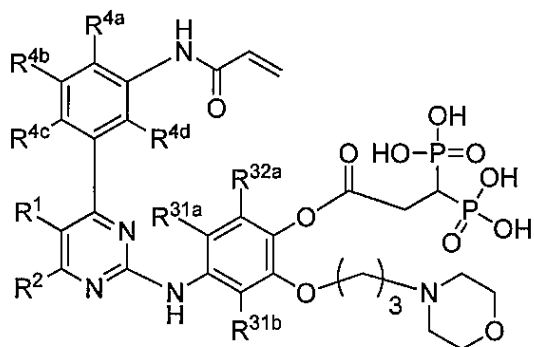
20



30



40



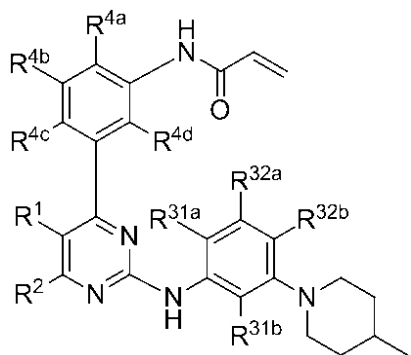
によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

50

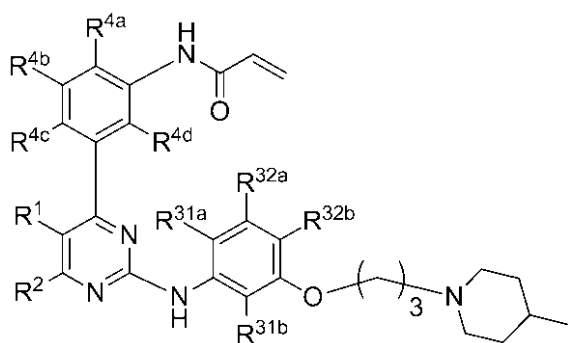
【 0 1 4 7 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 4 4 】

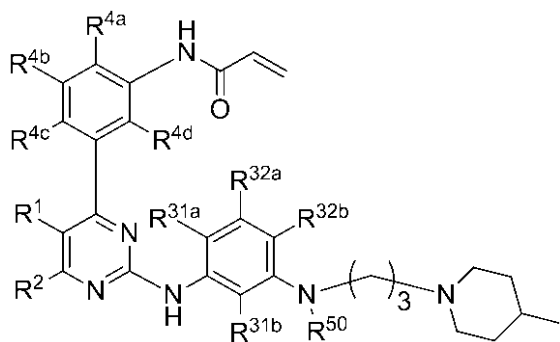


10



20

、または



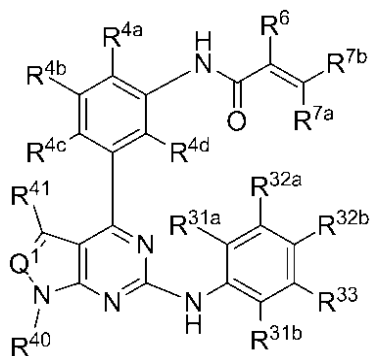
30

によって表される構造を有し、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 4 8 】

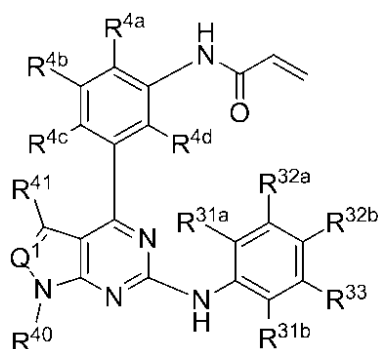
さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 4 5 】



40

または



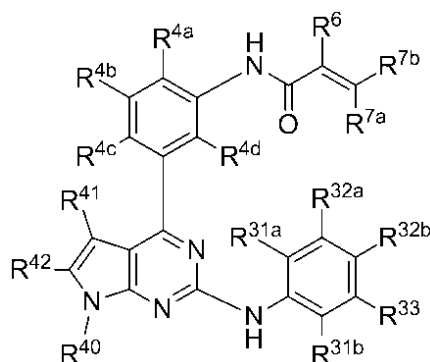
によって表される構造を有し、式中、 Q^1 は、 $-CR^{42}-$ または $-N-$ であり、 R^{41} および R^{42} のそれぞれは、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{40} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

10

【0149】

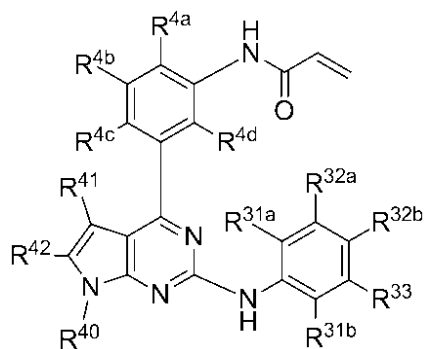
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化46】



20

または



30

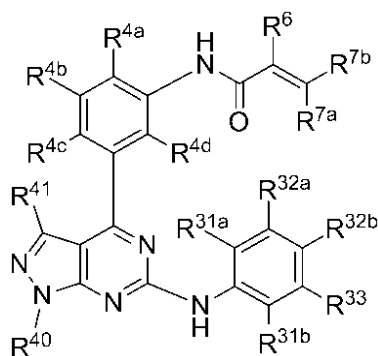
によって表される構造を有し、式中、 R^{41} および R^{42} のそれぞれは、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{40} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

40

【0150】

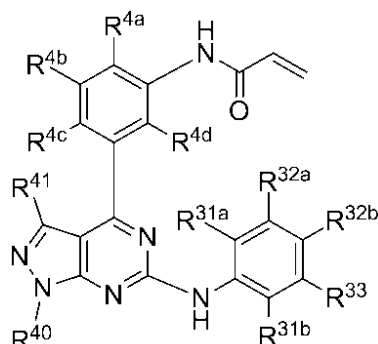
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 4 7】



10

または



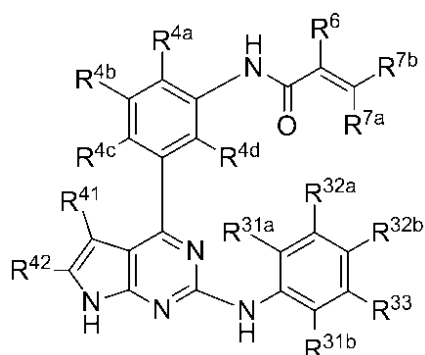
20

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{40} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【0151】

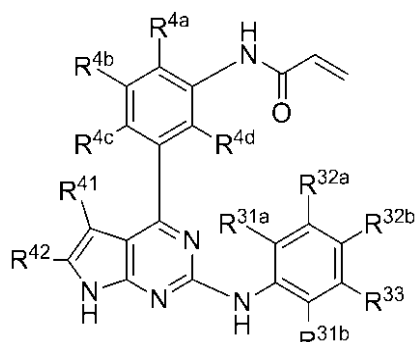
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 4 8】



30

または



40

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} および R^{42} のそれぞれは、独立して、ハロゲン

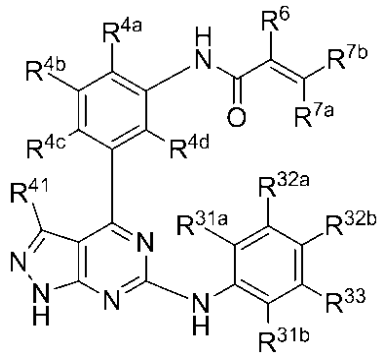
50

、 - OH、 - CN、 - NH₂、 C 1 - C 6 アルキル、 C 1 - C 6 アルコキシ、 C 1 - C 6 モノハロアルキル、 C 1 - C 6 ポリハロアルキル、 C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 5 2 】

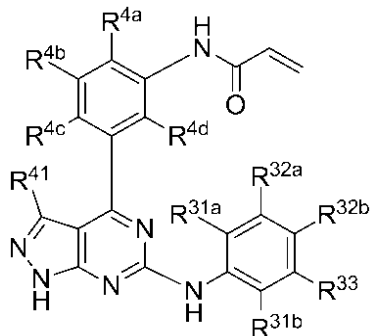
さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 4 9 】



10

または



20

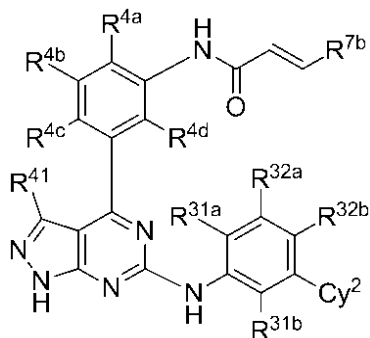
によって表される構造を有し、式中、R⁴¹は、ハロゲン、 - OH、 - CN、 - NH₂、 C 1 - C 6 アルキル、 C 1 - C 6 アルコキシ、 C 1 - C 6 モノハロアルキル、 C 1 - C 6 ポリハロアルキル、 C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

30

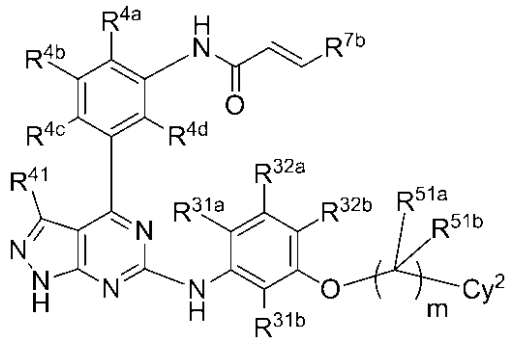
【 0 1 5 3 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 5 0 】

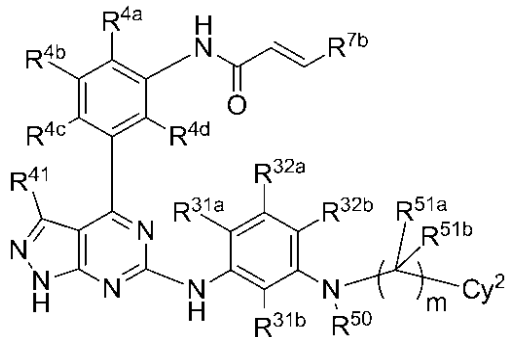


40



、または

10



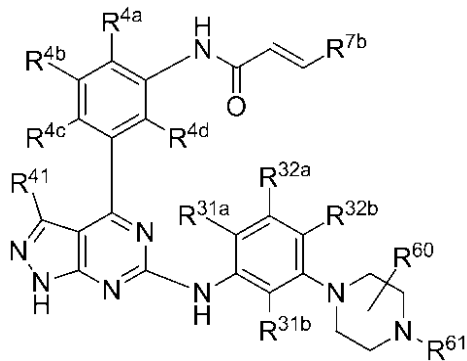
によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

20

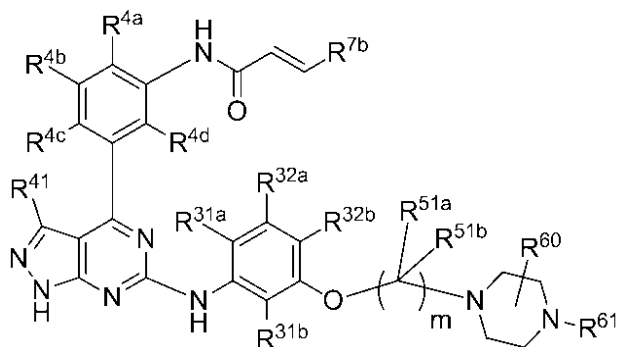
【0154】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化51】

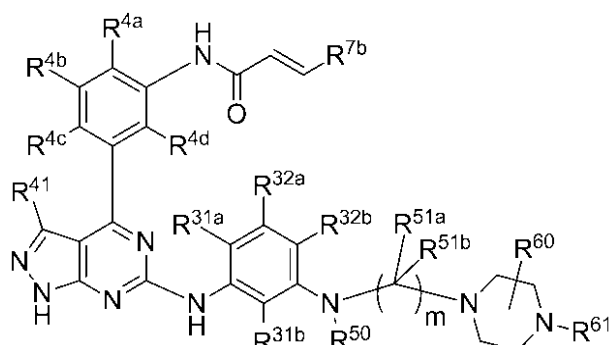


30



40

、または

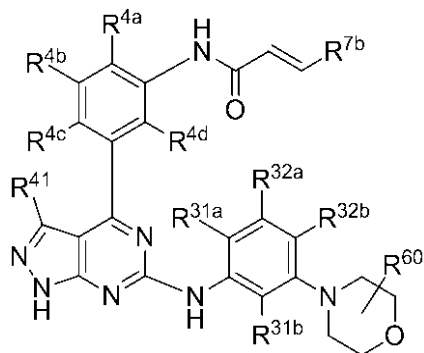


によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択されるが、但し、 R^{60} 少なくとも6つの出現が、水素であることを条件とし、 R^{61} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

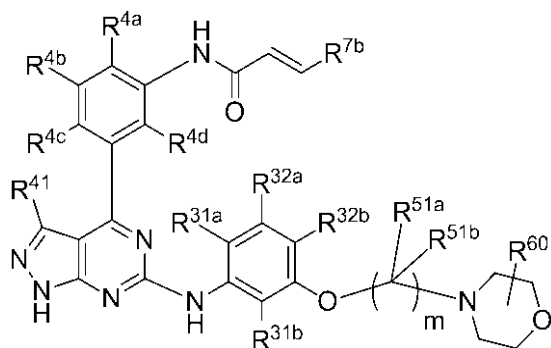
【0155】

さらなる態様では、本化合物は、式：

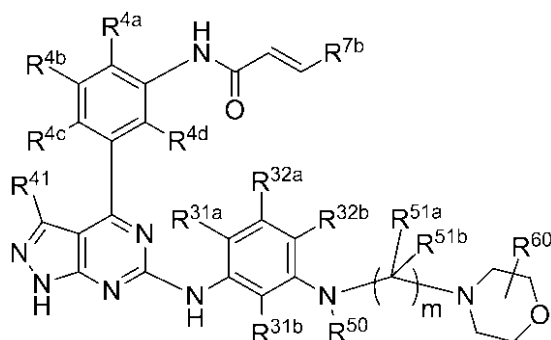
【化52】



、



、または



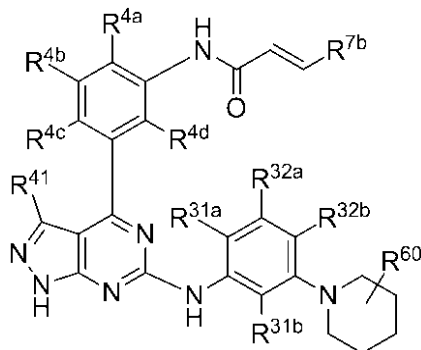
によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択され、 R^{60} の少なくとも6つの出現が、水素であることを条件とし、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【0156】

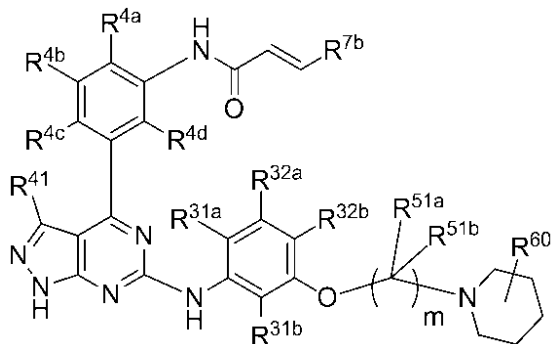
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化53】

10

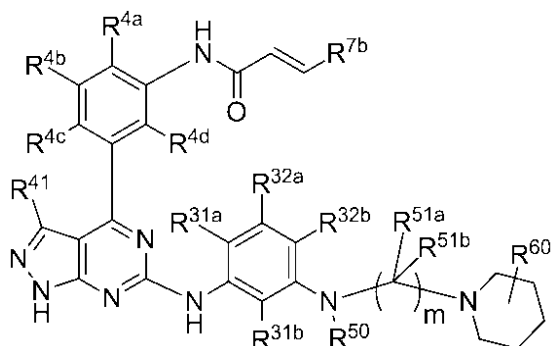


20



30

、または



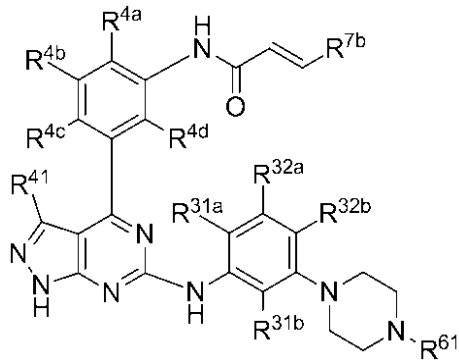
40

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択され、 R^{60} の少なくとも6つの出現が、水素であることを条件とし、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

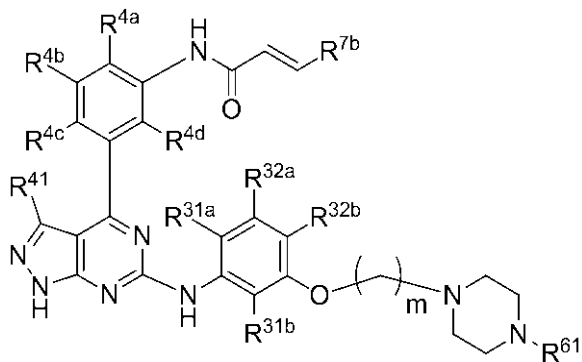
【0157】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 5 4】

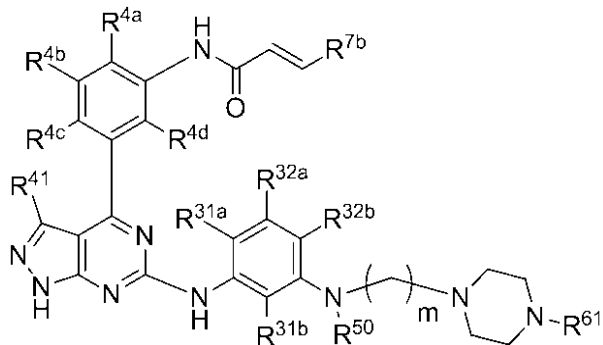


10



20

、または



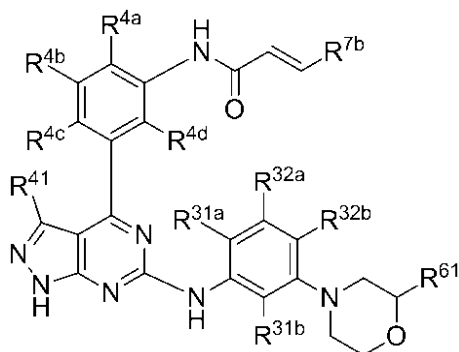
30

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{61} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【0158】

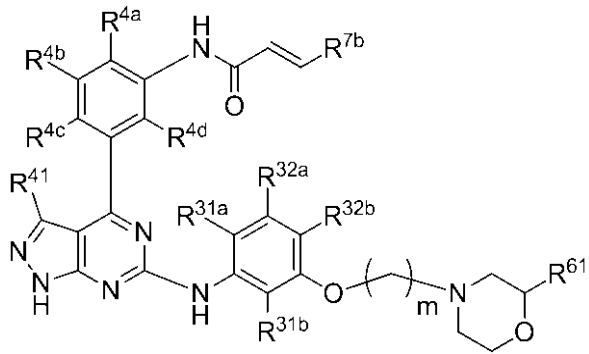
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 5 5】



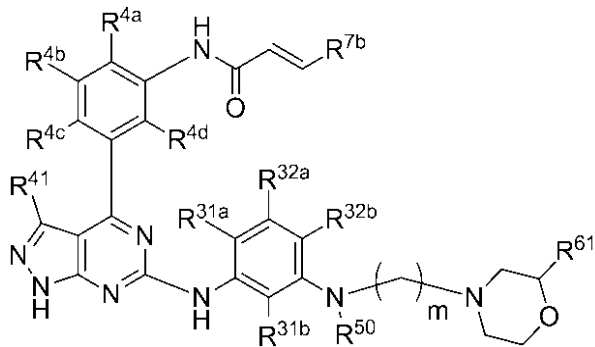
40

50



10

、または



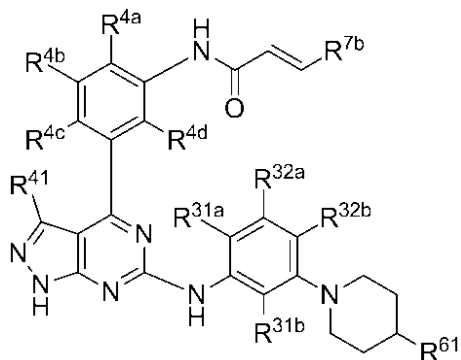
20

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{61} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

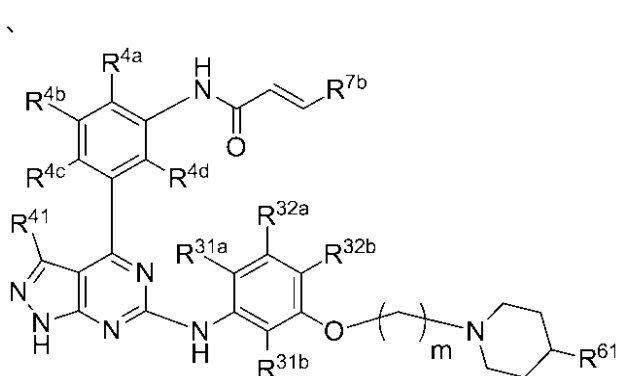
【0159】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化56】



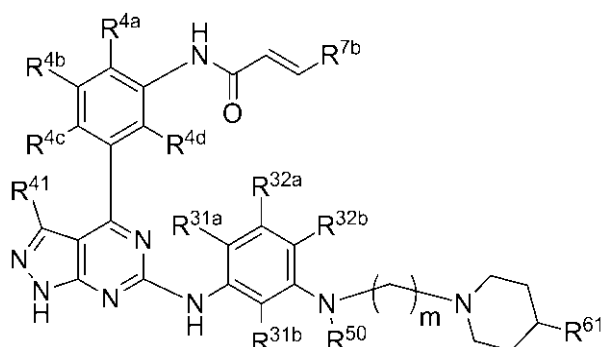
30



40

、または

50

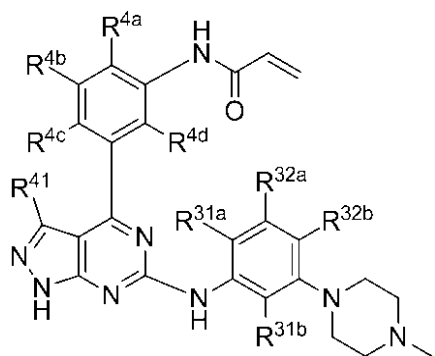


によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{61} は、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

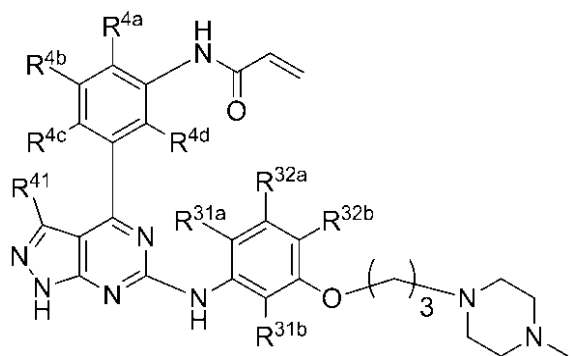
【0160】

さらなる態様では、本化合物は、式：

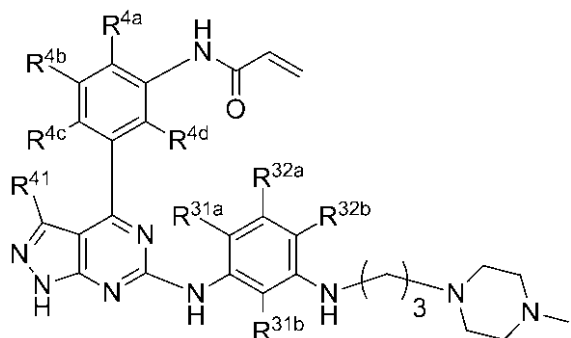
【化57】



、



、または



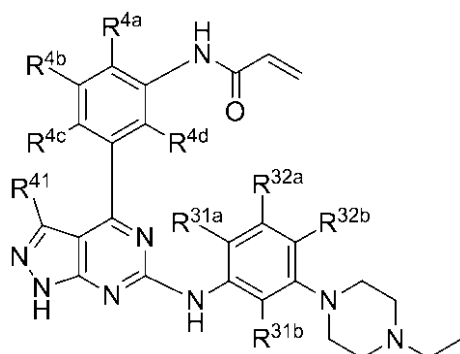
によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポ

リハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

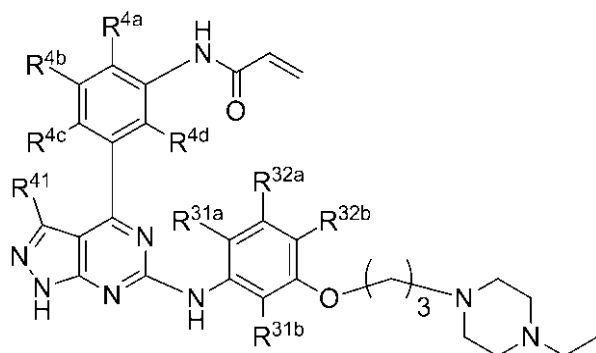
【 0 1 6 1 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 5 8 】

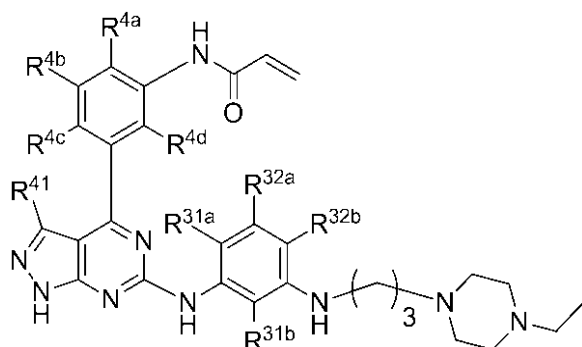


10



20

、または



30

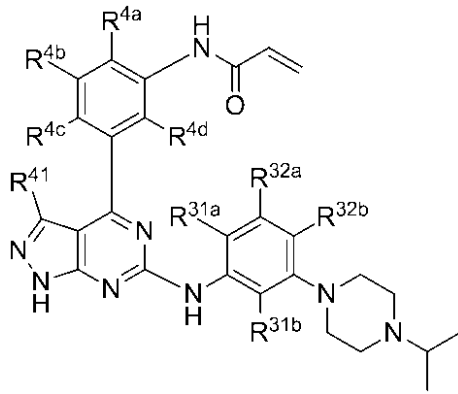
によって表される構造を有し、式中、R⁴¹は、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

40

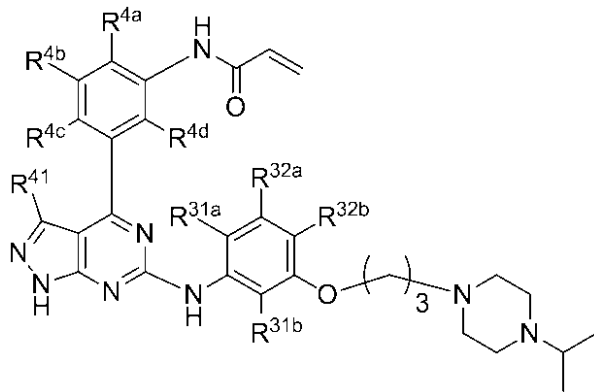
【 0 1 6 2 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 5 9】

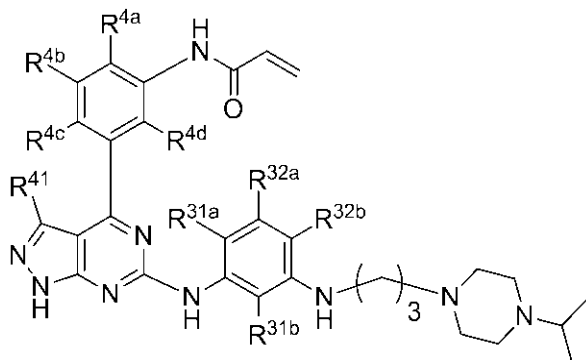


10



20

、または



30

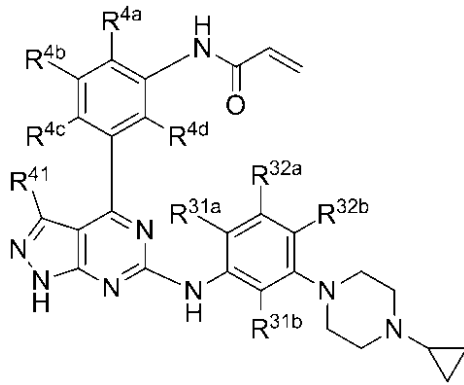
によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ モノハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ポリハロアルキル、 $C_1 - C_6$ モノアルキルアミノ、および $C_1 - C_6$ ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 6 3】

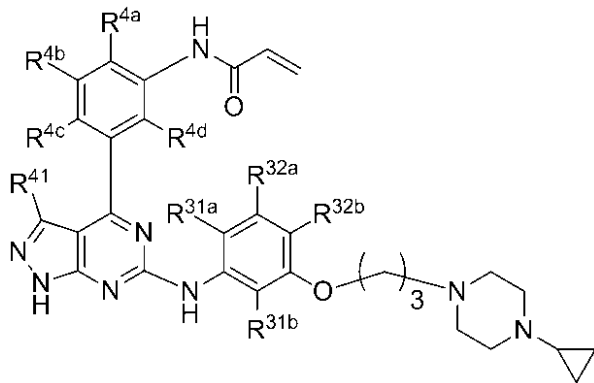
40

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 6 0】

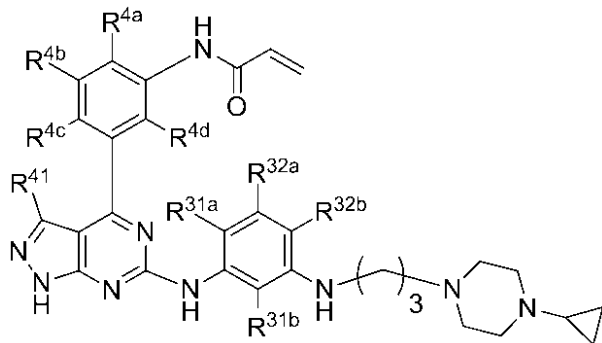


10



20

、または



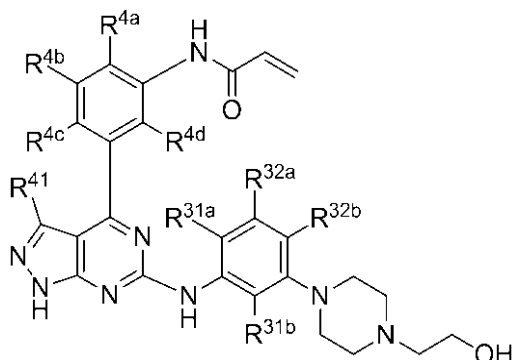
30

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 モノハロアルキル、 C_1-C_6 ポリハロアルキル、 C_1-C_6 モノアルキルアミノ、および C_1-C_6 ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

【 0 1 6 4】

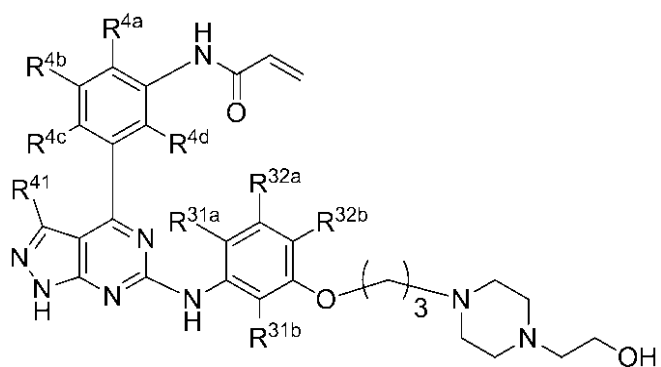
さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 6 1】



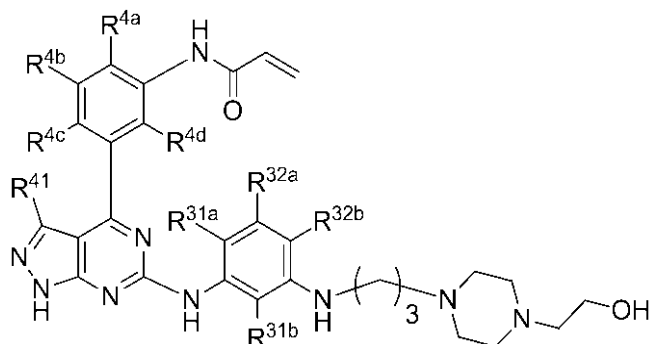
40

50



10

、または



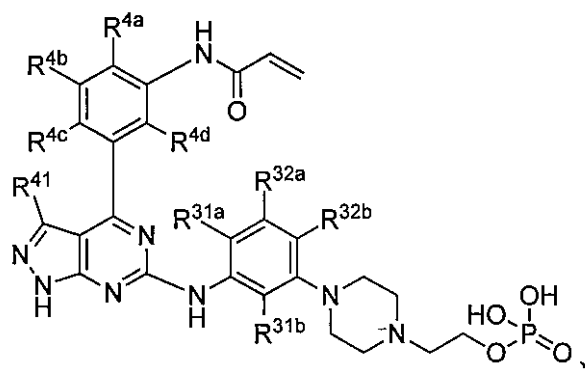
20

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

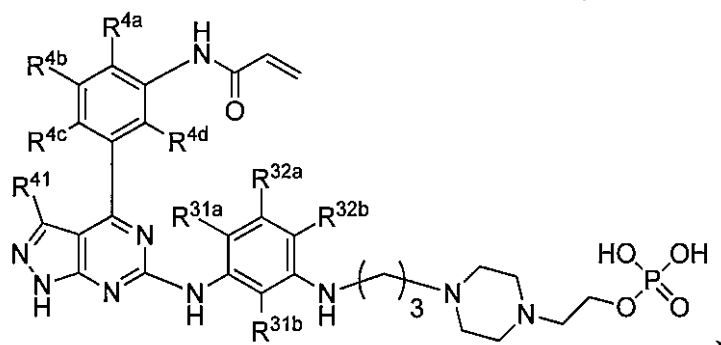
【0165】

さらなる態様では、本化合物は、式：

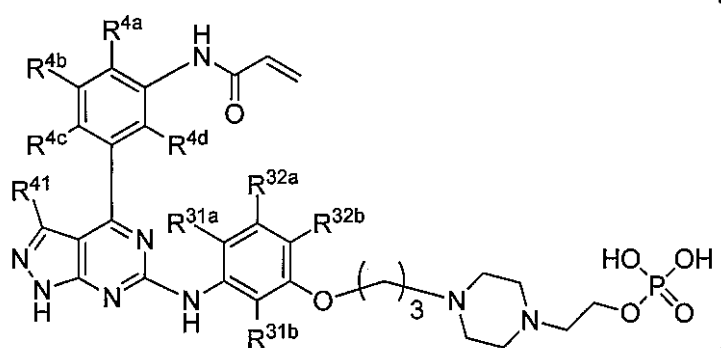
【化 6 2 - 1】



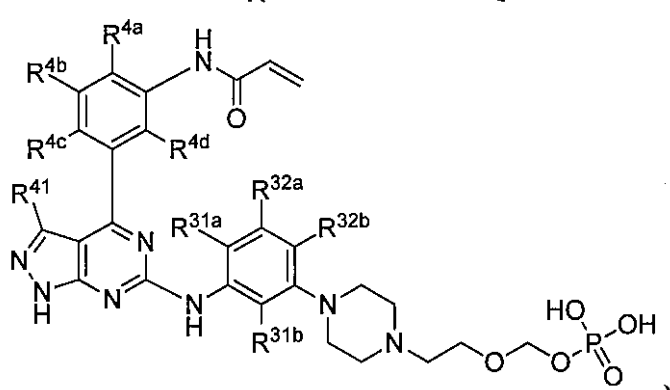
10



20

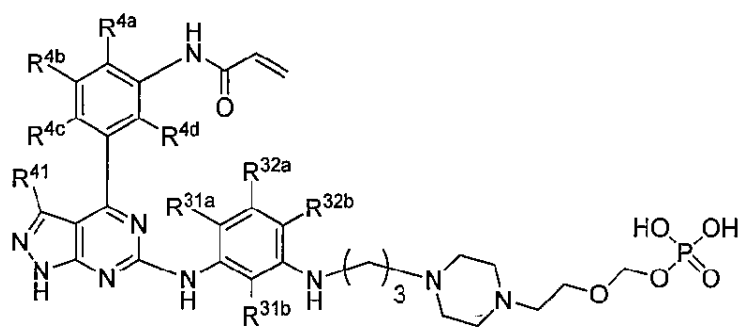


30

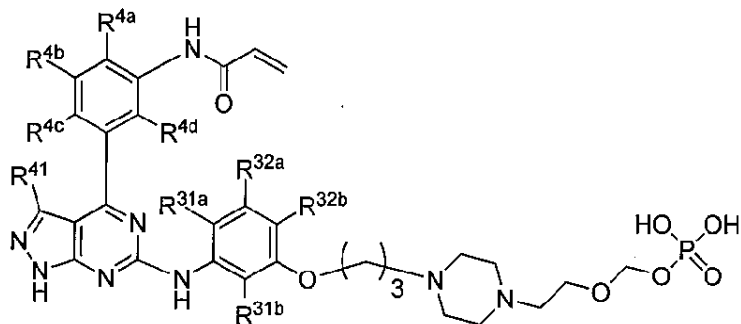


40

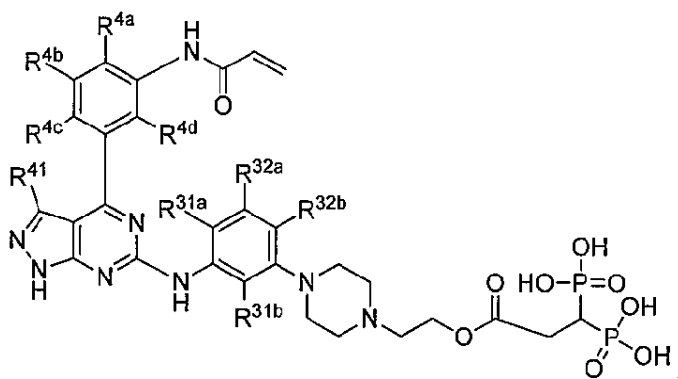
【化 6 2 - 2】



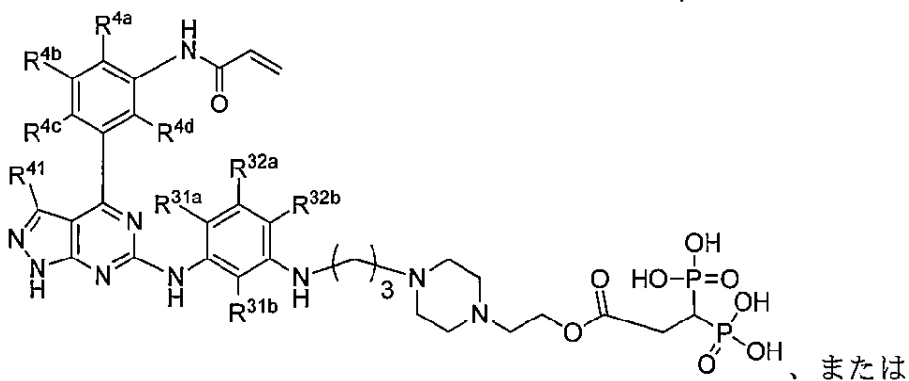
10



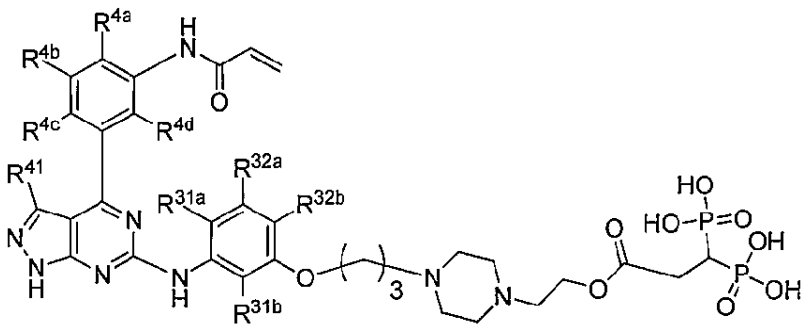
20



30



40



によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C

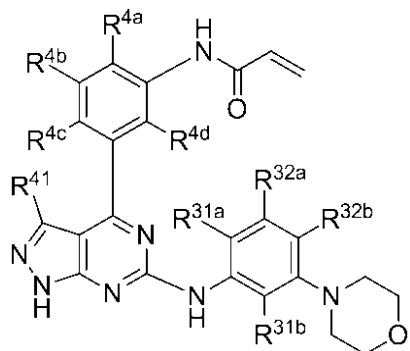
50

1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

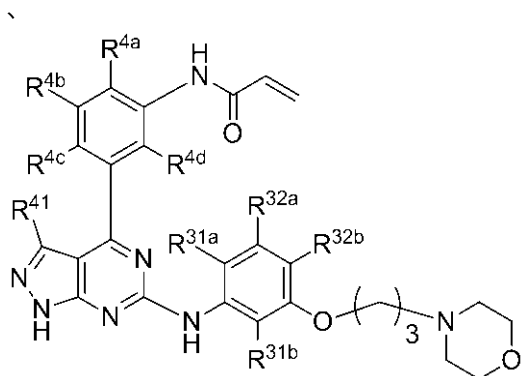
【 0 1 6 6 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 6 3 】

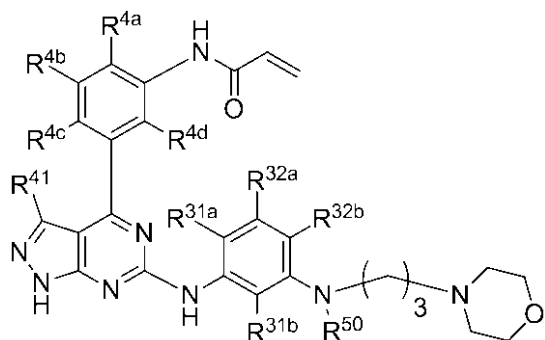


10



20

、または



30

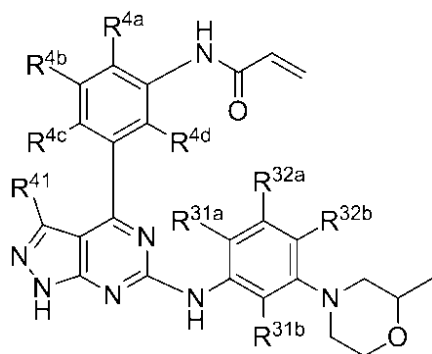
によって表される構造を有し、式中、R⁴¹は、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

40

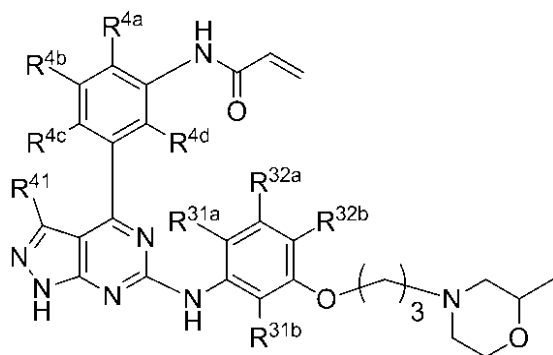
【 0 1 6 7 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【化 6 4】

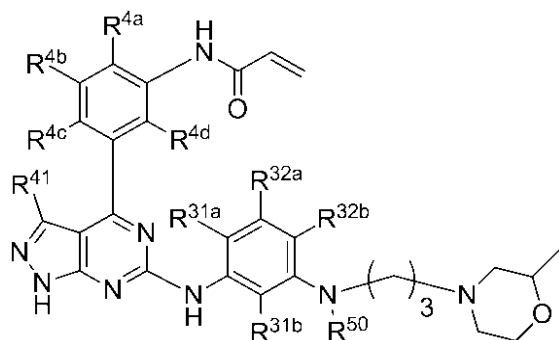


10



20

、または



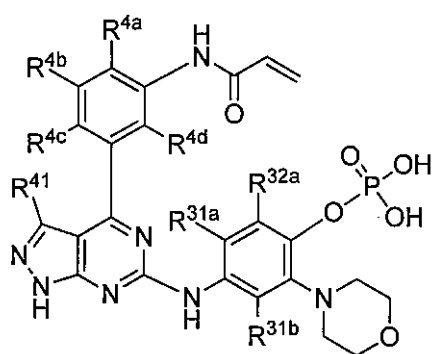
30

によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

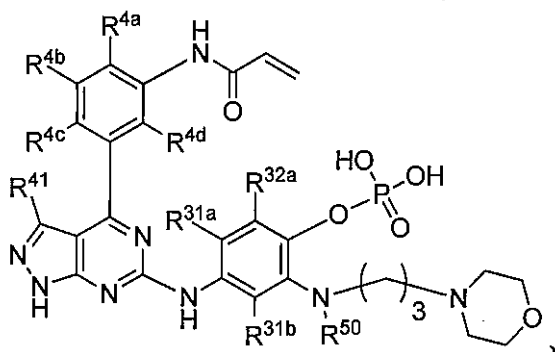
【0168】

さらなる態様では、本化合物は、式：

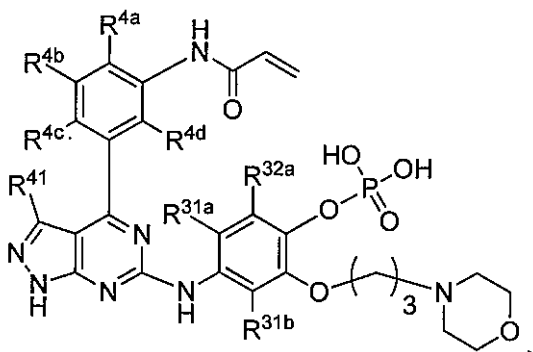
【化 6 5 - 1】



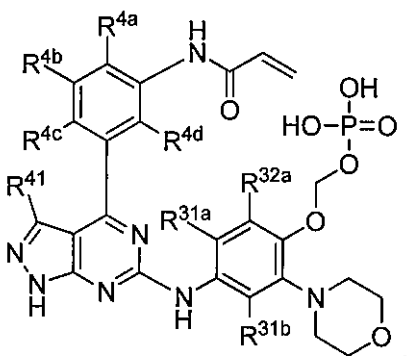
10



20

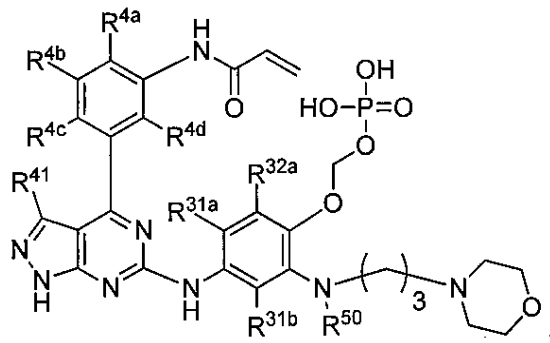


30

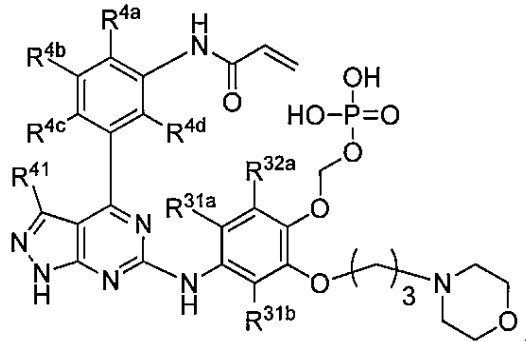


40

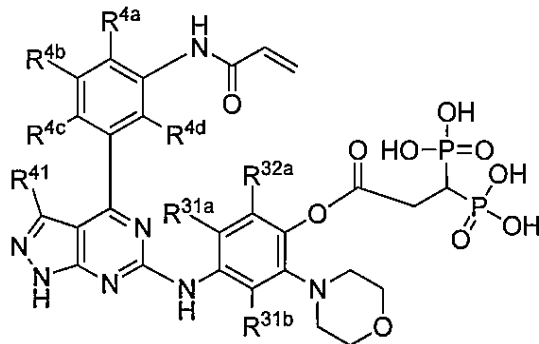
【化 6 5 - 2】



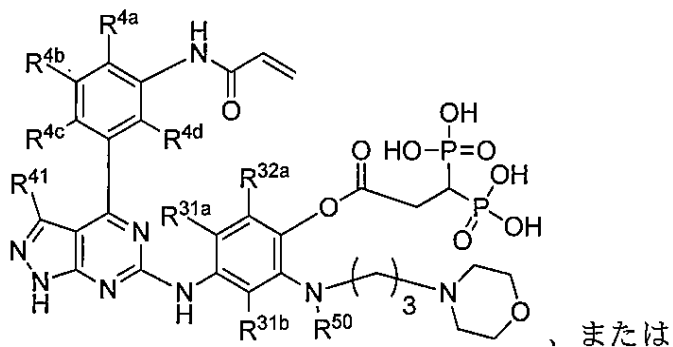
10



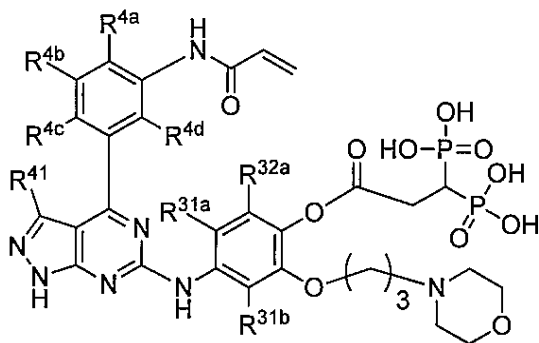
20



30



40



によって表される構造を有し、式中、 R^{41} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C

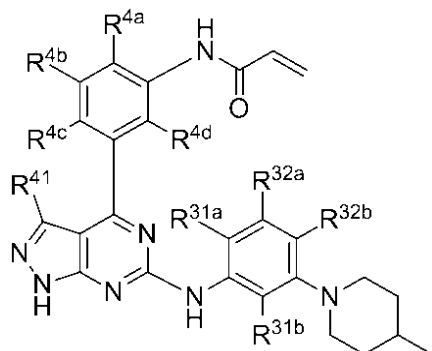
50

1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、式中、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

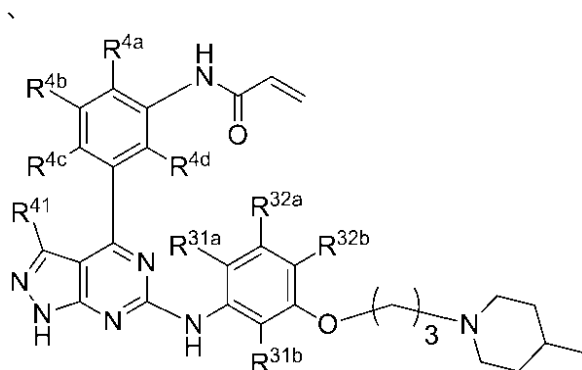
【 0 1 6 9 】

さらなる態様では、本化合物は、式：

【 化 6 6 】

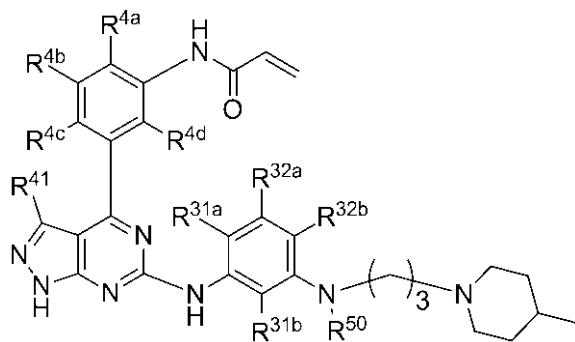


10



20

、または



30

によって表される構造を有し、式中、R⁴¹は、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、すべての変数は本明細書で定義されるものである。

40

【 0 1 7 0 】

好適な置換基が以下に記載される。

a . R¹基

【 0 1 7 1 】

1つの態様では、R¹は、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、-(C 1 - C 6 アルキル)-NR^{8a}R^{8b}、-NHR¹⁰、-(C=O)NHR¹⁰、および-SO₂R⁹から選択される。

50

【0172】

さらなる態様では、 R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキル、 $C1-C3$ ポリハロアルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキオキシ(alkyox y)、 $C1-C3$ ポリハロアルキオキシ(alkyox y)、 $C1-C3$ シアノアルキル、 $C1-C3$ モノアルキルアミノ、 $C1-C3$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C3アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択される。

【0173】

さらなる態様では、 R^1 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-SO_2CH_3$ から選択される。

【0174】

さらなる態様では、 R^1 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(C=O)NHCH_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-SO_2CH_3$ から選択される。

【0175】

さらなる態様では、 R^1 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NHCH_3$ 、および $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ から選択される。

【0176】

さらなる態様では、 R^1 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、および $-(CH_2)_2NH_2$ から選択される。

【0177】

さらなる態様では、 R^1 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、および $-OCH_2CCl_3$ から選択される。

【0178】

さらなる態様では、 R^1 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、および $-OCCl_3$ から選択される。

【0179】

さらなる態様では、 R^1 は、水素である。なおさらなる態様では、 R^1 は、 $-F$ である。またさらなる態様では、 R^1 は、 $-Cl$ である。よりさらなる態様では、 R^1 は、 $-NH_2$ である。なおさらなる態様では、 R^1 は、 $-OH$ である。またさらなる態様では、 R^1 は、 $-CH_2Cl$ である。

b. R^2 基

【0180】

1つの態様では、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6\text{アルキル})-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒にハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3~7員のシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを含む。

【0181】

種々の態様では、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキル、 $C1-C3$ ポリハロアルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C3$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C3$ シアノアルキル、 $C1-C3$ モノアルキルアミノ、 $C1-C3$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C3\text{アルキル})-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒にハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、 $C1-C3$ モノハロアルキル、 $C1-C3$ ポリハロアルキル、 $C1-C3$ モノアルキルアミノ、および $C1-C3$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3~7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む。

【0182】

さらなる態様では、 R^2 は、水素、 F 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2NHCH_3$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHCH_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 、および $-SO_2CH_3$ から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒にハロゲン、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-O$

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む。

【0183】

さらなる態様では、 R^2 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択されるか、あるいは R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒に、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、および $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む。

10

【0184】

さらなる態様では、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ モノハロアルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ ポリハロアルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $\text{C}1-\text{C}6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $\text{C}1-\text{C}6$ シアノアルキル、 $\text{C}1-\text{C}6$ モノアルキルアミノ、 $\text{C}1-\text{C}6$ ジアルキルアミノ、 $-(\text{C}1-\text{C}6\text{アルキル})-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ 、および $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ から選択される。

20

【0185】

さらなる態様では、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}1-\text{C}3$ アルキル、 $\text{C}1-\text{C}3$ モノハロアルキル、 $\text{C}1-\text{C}3$ ポリハロアルキル、 $\text{C}1-\text{C}3$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $\text{C}1-\text{C}3$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $\text{C}1-\text{C}3$ シアノアルキル、 $\text{C}1-\text{C}3$ モノアルキルアミノ、 $\text{C}1-\text{C}3$ ジアルキルアミノ、 $-(\text{C}1-\text{C}3\text{アルキル})-\text{NR}^{11a}\text{R}^{11b}$ 、および $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ から選択される。

30

【0186】

さらなる態様では、 R^2 は、水素、 F 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択される。

40

【0187】

さらなる態様では、 R^2 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHCl}_2$ 、 $-\text{OCCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ から選択される。

【0188】

50

種々の態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒にになり、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む。

【0189】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒にになり、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、 $C1-C3$ モノハロアルキル、 $C1-C3$ ポリハロアルキル、 $C1-C3$ モノアルキルアミノ、および $C1-C3$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む。

10

【0190】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒にになり、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む。

20

【0191】

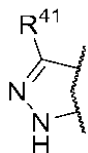
さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒にになり、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、および $-N(CH_3)_2$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3～7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含む。

30

【0192】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒にになり、式：

【化67】



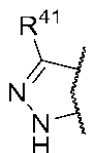
40

によって表される構造を有するヘテロシクロアルキルを含み、式中、 R^{41} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択される。

【0193】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒にになり、式：

【化 6 8】



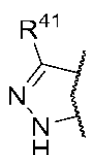
によって表される構造を有するヘテロシクロアルキルを含み、式中、 R^{41} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ アルコキシ、 $C1-C3$ モノハロアルキル、 $C1-C3$ ポリハロアルキル、 $C1-C3$ モノアルキルアミノ、および $C1-C3$ ジアルキルアミノから選択される。

10

【0194】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒になり、式：

【化 6 9】



によって表される構造を有するヘテロシクロアルキルを含み、式中、 R^{41} は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から選択される。

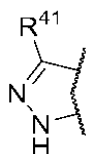
20

【0195】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒になり、式：

30

【化 7 0】



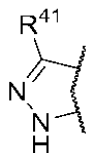
によって表される構造を有するヘテロシクロアルキルを含み、式中、 R^{41} は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-NHCH_3$ 、および $-N(CH_3)_2$ から選択される。

40

【0196】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒になり、式：

【化 7 1】



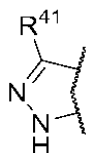
50

によって表される構造を有するヘテロシクロアルキルを含み、式中、 R^{41} は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、および $-OCCl_3$ から選択される。

【0197】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒になり、式：

【化72】



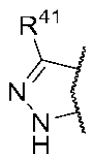
10

によって表される構造を有するヘテロシクロアルキルを含み、式中、 R^{41} は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、および $-OCCl_3$ から選択される。

【0198】

さらなる態様では、 R^1 および R^2 は、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒になり、式：

【化73】



20

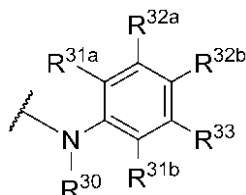
によって表される構造を有するヘテロシクロアルキルを含み、式中、 R^{41} は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、および $-CCl_3$ から選択される。

c. R^3 基

【0199】

1つの態様では、 R^3 は、式：

【化74】



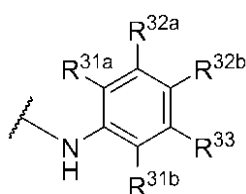
30

によって表される構造を有する基である。

【0200】

1つの態様では、 R^3 は、式：

【化75】



40

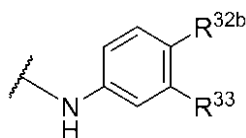
によって表される構造を有する基である。

50

【0201】

1つの態様では、 R^3 は、式：

【化76】

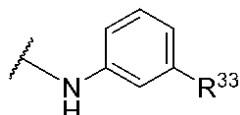


によって表される構造を有する基である。

【0202】

1つの態様では、 R^3 は、式：

【化77】



によって表される構造を有する基である。

d. R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} 基

【0203】

1つの態様では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、およびC1 - C6ポリハロアルキルから選択される。さらなる態様では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれは、水素である。

【0204】

さらなる態様では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C3アルキル、C1 - C3モノハロアルキル、およびC1 - C3ポリハロアルキルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれは、独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、および $-CH_2CCl_3$ から選択される。またさらなる態様では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれは、独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、および $-CCl_3$ から選択される。よりさらなる態様では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれは、独立して、水素、 $-F$ 、および $-Cl$ から選択される。

e. R^5 基

【0205】

1つの態様では、 R^5 は、水素およびC1 - C6アルキルから選択される。さらなる態様では、 R^5 は、水素である。さらなる態様では、 R^5 は、C1 - C6アルキル、例えば、C1 - C4アルキルである。

【0206】

さらなる態様では、 R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec - ペンチル、tert - ペンチル、3,3 - ジメチルブタン - 2 - イル、2,3 - ジメチルブタン - 2 - イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、およびtert - ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^5 は、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^5 は、水素およびメチルから選択される。

【0207】

さらなる態様では、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert - ブ

10

20

30

40

50

チル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、R⁵は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、R⁵は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、R⁵は、メチルである。

f. R⁶基

【0208】

1つの態様では、R⁶は、水素およびC1-C6アルキルから選択される。さらなる態様では、R⁶は、水素である。さらなる態様では、R⁶は、C1-C6アルキル、例えば、C1-C4アルキルである。

10

【0209】

さらなる態様では、R⁶は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、R⁶は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、R⁶は、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、R⁶は、水素およびメチルから選択される。

20

【0210】

さらなる態様では、R⁶は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、R⁶は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、R⁶は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、R⁶は、メチルである。

g. R^{7a}およびR^{7b}基

【0211】

1つの態様では、R^{7a}およびR^{7b}のそれぞれは、独立して、水素、C1-C6アルキル、および-(C1-C3アルキル)-N(C1-C3アルキル)(C1-C3アルキル)から選択される。さらなる態様では、R^{7a}およびR^{7b}のそれぞれは、水素である。なおさらなる態様では、R^{7a}は、水素であり、R^{7b}は、-(CH₂)-N(CH₃)₂である。

30

【0212】

さらなる態様では、R^{7a}およびR^{7a}のそれぞれは、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、R^{7a}およびR^{7a}のそれぞれは、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルからである。またさらなる態様では、R^{7a}およびR^{7a}のそれぞれは、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからである。よりさらなる態様では、R^{7a}およびR^{7a}のそれぞれは、独立して、水素およびメチルからである。

40

【0213】

さらなる態様では、R^{7a}およびR^{7a}のそれぞれは、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルからである。なおさらなる態様では、R^{7a}およびR^{7a}のそれぞれは、独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブ

50

チル、*sec*-ブチル、イソブチル、および *tert*-ブチルからである。またさらなる態様では、 R^{7a} および R^{7a} のそれぞれは、独立して、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルからである。よりさらなる態様では、 R^{7a} および R^{7a} のそれぞれは、メチルである。

【0214】

さらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、*sec*-ペンチル、*tert*-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、および *tert*-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、水素およびメチルから選択される。

10

【0215】

さらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、*sec*-ペンチル、*tert*-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、および *tert*-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{7a} は、水素であり、 R^{7a} は、メチルである。

20

【0216】

さらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、*sec*-ペンチル、*tert*-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、および *tert*-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、水素およびメチルから選択される。

30

【0217】

さらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、*sec*-ペンチル、*tert*-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、および *tert*-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{7b} は、水素であり、 R^{7a} は、メチルである。

40

h 、 R^{8a} および R^{8b} 基

【0218】

1つの態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、C1-C6アルキル、C1-C6モノハロアルキル、C1-C6ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択される。さらなる態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、水素である。

【0219】

種々の態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、C1-C3アルキル、C1-C3モノハロアルキル、C1-C3ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択さ

50

れる。さらなる態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、および Ar^1 から選択される。なおさらなる態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、および Ar^1 から選択される。またさらなる態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素および Ar^1 から選択される。

【0220】

種々の態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキル、および $C1-C3$ ポリハロアルキルから選択される。さらに、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキル、および $C1-C3$ ポリハロアルキルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、および $-CH_2CCl_3$ から選択される。またさらなる態様では、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれは、独立して、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、および $-CCl_3$ から選択される。

i. R^9 基

【0221】

1つの態様では、 R^9 は、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択される。1つの態様では、 R^9 は、水素である。

【0222】

種々の態様では、 R^9 は、水素、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキル、 $C1-C3$ ポリハロアルキル、 $C1-C3$ モノアルキルアミノ、 $C1-C3$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択される。さらなる態様では、 R^9 は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、および Ar^1 から選択される。なおさらなる態様では、 R^9 は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および Ar^1 から選択される。

【0223】

種々の態様では、 R^9 は、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択される。さらなる態様では、 R^9 は、水素、 $C1-C3$ アルキル、 $C1-C3$ モノハロアルキル、 $C1-C3$ ポリハロアルキル、 $C1-C3$ モノアルキルアミノ、および $C1-C3$ ジアルキルアミノから選択される。なおさらなる態様では、 R^9 は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から選択される。またさらなる態様では、 R^9 は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-NHCH_3$ 、および $-N(CH_3)_2$ から選択される。

j. R^{10} 基

【0224】

1つの態様では、 R^{10} は、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択される。さらなる態様では、 R^{10} は、 Ar^2 である。

【0225】

種々の態様では、 R^{10} は、 Ar^2 、 $-(CH_2)-Ar^2$ 、 $-(CH_2)_2-Ar^2$ 、および
 $-(CH_2)_3-Ar^2$ から選択される。さらなる態様では、 R^{10} は、 $-(CH_2)-Ar^2$
 $-(CH_2)_2-Ar^2$ 、および $-(CH_2)_3-Ar^2$ から選択される。なおさらなる態様
 では、 R^{10} は、 Ar^2 および $-(CH_2)-Ar^2$ から選択される。またさらなる態様では
 R^{10} は、 $-(CH_2)-Ar^2$ である。よりさらなる態様では、 R^{10} は、 $-(CH_2)_2-Ar^2$
 Ar^2 である。

k. R^{11} 基

【0226】

1つの態様では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、C1-C6アルキ
 ル、C1-C6モノハロアルキル、C1-C6ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択
 される。さらなる態様では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、水素である。

10

【0227】

種々の態様では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、C1-C3アルキ
 ル、C1-C3モノハロアルキル、C1-C3ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択
 される。さらなる態様では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、メチル、
 エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、
 $-CH_2CCl_3$ 、および Ar^1 から選択される。なおさらなる態様では、 R^{11a} および R^{11b}
 R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、および Ar^1 から選択される。またさらなる態様では、 R^{11a}
 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素および Ar^1 から選択される。

20

【0228】

種々の態様では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、C1-C6アルキ
 ル、C1-C6モノハロアルキル、およびC1-C6ポリハロアルキルから選択される。
 さらに、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、C1-C3アルキル、C1-
 C3モノハロアルキル、およびC1-C3ポリハロアルキルから選択される。なおさらな
 る態様では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立して、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、および $-CH_2CCl_3$ から選択される。またさらなる態様では、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれは、独立し
 て、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、およ
 び $-CCl_3$ から選択される。

30

l. R^{12} 基

【0229】

1つの態様では、 R^{12} は、水素、C1-C6アルキル、C1-C6モノハロアルキル、
 C1-C6ポリハロアルキル、および Ar^3 から選択される。さらなる態様では、 R^{12} は
 、水素である。

【0230】

種々の態様では、 R^{12} は、水素、C1-C3アルキル、C1-C3モノハロアルキル、
 C1-C3ポリハロアルキル、および Ar^3 から選択される。さらなる態様では、 R^{12} は
 、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、および Ar^3 から選択される。なおさらなる態様では、
 R^{12} は、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、
 $-CCl_3$ 、および Ar^1 から選択される。またさらなる態様では、 R^{12} は、水素および Ar^3
 から選択される。

40

【0231】

種々の態様では、 R^{12} は、水素、C1-C6アルキル、C1-C6モノハロアルキル、
 およびC1-C6ポリハロアルキルから選択される。さらに、 R^{12} は、水素、C1-C3
 アルキル、C1-C3モノハロアルキル、およびC1-C3ポリハロアルキルから選択さ

50

れる。なおさらなる態様では、 R^{12} は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、および $-CH_2CCl_3$ から選択される。またさらなる態様では、 R^{12} は、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、および $-CCl_3$ から選択される。

m. R^{15} 基

【0232】

1つの態様では、 R^{15} は、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、およびC1 - C6ポリハロアルキルから選択される。さらなる態様では、 R^{15} は、水素である。

10

【0233】

さらに、 R^{15} は、水素、C1 - C3アルキル、C1 - C3モノハロアルキル、およびC1 - C3ポリハロアルキルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{15} は、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、および $-CH_2CCl_3$ から選択される。またさらなる態様では、 R^{15} は、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、および $-CCl_3$ から選択される。

n. R^{16} 基

【0234】

1つの態様では、各 R^{16} 、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択される。さらなる態様では、各 R^{16} は、存在する場合、水素である。

20

【0235】

さらに、各 R^{16} は、存在する場合、独立して、水素、C1 - C3アルキル、C1 - C3モノハロアルキル、C1 - C3ポリハロアルキル、C1 - C3モノアルキルアミノ、およびC1 - C3ジアルキルアミノから選択される。なおさらなる態様では、各 R^{16} は、存在する場合、独立して、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から選択される。またさらなる態様では、各 R^{16} は、存在する場合、独立して、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-NHCH_3$ 、および $-N(CH_3)_2$ から選択される。

30

o. R^{21} 基

【0236】

1つの態様では、各 R^{21} は、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択される。さらなる態様では、各 R^{21} は、存在する場合、水素である。

40

【0237】

さらに、各 R^{21} は、存在する場合、独立して、水素、C1 - C3アルキル、C1 - C3モノハロアルキル、C1 - C3ポリハロアルキル、C1 - C3モノアルキルアミノ、およびC1 - C3ジアルキルアミノから選択される。なおさらなる態様では、各 R^{21} は、存在する場合、独立して、水素、メチル、エチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、および $-N(CH_3)CH_2CH_3$ から選択される。またさらなる態様では、各 R^{21} は、存在する場合、独立して、水素、メチル、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-C$

50

HF_2 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、および $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択される。

p. R^{22} 基

【0238】

1つの態様では、各 R^{22} は、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択される。さらなる態様では、各 R^{22} は、存在する場合、水素である。

【0239】

さらに、各 R^{22} は、存在する場合、独立して、水素、C1 - C3アルキル、C1 - C3モノハロアルキル、C1 - C3ポリハロアルキル、C1 - C3モノアルキルアミノ、およびC1 - C3ジアルキルアミノから選択される。なおさらなる態様では、各 R^{22} は、存在する場合、独立して、水素、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ から選択される。またさらなる態様では、各 R^{22} は、存在する場合、独立して、水素、メチル、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、および $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択される。

q. R^{31a} および R^{31b} 基

【0240】

1つの態様では、 R^{31a} および R^{31b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ(alkyox y)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ(alkyox y)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、および $-\text{SO}_2\text{R}^{41}$ から選択される。

r. R^{32a} および R^{32b} 基

【0241】

1つの態様では、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ(alkyox y)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ(alkyox y)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、および $-\text{SO}_2\text{R}^{42}$ から選択される。

s. R^{33} 基

【0242】

1つの態様では、 R^{33} は、 $-\text{Cy}^2$ 、 $-\text{O}-(\text{CR}^{51a}\text{R}^{51b})_m-\text{Cy}^2$ 、および $-\text{NR}^{50}-(\text{CR}^{51a}\text{R}^{51b})_m-\text{Cy}^2$ から選択される。

t. R^{40} 基

【0243】

1つの態様では、 R^{40} は、水素およびC1 - C40アルキルから選択される。さらなる態様では、 R^{40} は、水素である。さらなる態様では、 R^{40} は、C1 - C6アルキル、例えば、C1 - C4アルキルである。

【0244】

さらなる態様では、 R^{40} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{40} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{40} は、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{40} は、水素お

10

20

30

40

50

よびメチルから選択される。

【0245】

さらなる態様では、 R^{40} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{40} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{40} は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{40} は、メチルである。

u. R^{41} および R^{42} 基

10

【0246】

1つの態様では、 R^{41} および R^{42} のそれぞれは、存在する場合、独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C1-C6アルキル、C1-C6アルコキシ、C1-C6モノハロアルキル、C1-C6ポリハロアルキル、C1-C6モノアルキルアミノ、およびC1-C6ジアルキルアミノから選択される。

v. R^{50} 基

【0247】

1つの態様では、 R^{50} は、水素およびC1-C50アルキルから選択される。さらなる態様では、 R^{50} は、水素である。さらなる態様では、 R^{50} は、C1-C6アルキル、例えば、C1-C4アルキルである。

20

【0248】

さらなる態様では、 R^{50} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{50} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{50} は、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{50} は、水素およびメチルから選択される。

【0249】

30

さらなる態様では、 R^{50} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{50} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{50} は、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{50} は、メチルである。

w. R^{51a} および R^{51b} 基

【0250】

1つの態様では、 R^{51a} および R^{51b} の各出現は、独立して、水素およびC1-C3アルキルから選択される。

40

【0251】

種々のさらなる態様では、 R^{51} および R^{51b} と標識された置換基の複数の使用は、そのような置換基のそれぞれが、独立して選択された種々の選択された置換基の複数の出現に関与することが理解される。例えば、そのような事例において、本発明は、式：

【化78】



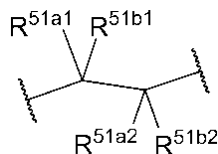
50

によって表される構造に関し、式中、 m は、1、2、3、または4（すなわち、 $m = 1$ 、 $m = 2$ 、 $m = 3$ 、または $m = 4$ ）であり、各 R^{51a} は、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択され、各 R^{51b} は、水素、メチル、およびエチルから選択される。例えば、部分 $m = 1$ に関して、 R^{51a1} および R^{51b1} で置換された、そのような置換基のそれぞれが、独立して、水素またはC 1 - C 3 アルキルである部分を含み、および開示することが理解される。また、部分 $m = 2$ に関して、 R^{51a2} および R^{51b2} で置換され、そのような置換基のそれぞれが、 R^{51a1} および R^{51b1} の選択に関係なく、独立して、水素、メチル、またはエチルである部分を含み、および開示することが理解される。

【0252】

そのような構造（例えば、式中、 $m = 2$ ）はまた、式：

【化79】



によって代替的に表される構造を有する部分を指すことが理解され、式中、 R^{9a1} 、 R^{9b1} 、 R^{9a2} 、および R^{9b2} のそれぞれは、独立して、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択される（この場合もやはり、他の選択に関係しない）。

$x \cdot R^{60}$ 基

【0253】

1つの態様では、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択されるが、但し、 R^{60} の少なくとも6つの出現が水素であることを条件とする。

【0254】

種々の態様では、 R^{60} の各出現は、独立して、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択されるが、但し、 R^{60} の少なくとも7つの出現が水素であることを条件とする。

$y \cdot R^{61}$ 基

【0255】

1つの態様では、 R^{61} は、水素およびC 1 - C 6 1 アルキルから選択される。さらなる態様では、 R^{61} は、水素である。さらなる態様では、 R^{61} は、C 1 - C 6 アルキル、例えば、C 1 - C 4 アルキルである。

【0256】

さらなる態様では、 R^{61} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{61} は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{61} は、水素、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{61} は、水素およびメチルから選択される。

【0257】

さらなる態様では、 R^{61} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、ネオペンチル、イソペンチル、sec-ペンチル、tert-ペンチル、3,3-ジメチルブタン-2-イル、2,3-ジメチルブタン-2-イルから選択される。なおさらなる態様では、 R^{61} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、およびtert-ブチルから選択される。またさらなる態様では、 R^{61} は、メチル、エチル、プロピル、およびイ

10

20

30

40

50

ソプロピルから選択される。よりさらなる態様では、 R^{61} は、メチルである。

z . Q^1 基

【0258】

1つの態様では、 Q^1 は、存在する場合、 $-CR^{42}-$ および $-N-$ から選択される。さらなる態様では、 Q^1 は、存在する場合、 $-CR^{42}-$ である。なおさらなる態様では、 Q^1 は、存在する場合、 $-N-$ である。

aa . Ar^1 基

【0259】

1つの態様では、各 Ar^1 は、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択される。

bb . Ar^2 基

【0260】

1つの態様では、 Ar^2 は、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Cy^1 から選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルである。

cc . Ar^3 基

【0261】

1つの態様では、各 Ar^3 は、存在する場合、独立して、0、1、2、または3個の基で置換されたシアノ、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{22}$ から独立して選択されるフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択される。

dd . Cy^1 基

【0262】

1つの態様では、 Cy^1 は、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環である。

ee . Cy^2 基

【0263】

1つの態様では、 Cy^2 は、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環である。

ff . X^1 基

【0264】

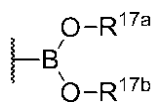
1つの態様では、 X^1 は、ハロゲン化物または擬ハロゲン化物である。さらなる態様では、 X^1 は、ハロゲン、例えば、フルロロ、クロロ、ブロモ、またはヨードである。さらなる態様では、 X^1 は、クロロ、ブロモ、またはヨードである。さらなる態様では、 X^1 は、ブロモまたはヨードである。さらなる態様では、 X^1 は、クロロである。1つの態様では、 X^1 は、擬ハロゲン化物、例えば、トリフル酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩、またはブロシル酸塩 (brosylate) である。さらなる態様では、 X^1 は、遷移金属媒介性カップリング反応を起こすことができる基である。

gg . M基

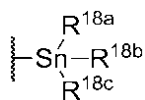
【 0 2 6 5 】

1つの態様では、Mは、遷移金属媒介性カップリング反応を起こすことができる基である。さらなる態様では、Mは、

【 化 8 0 】



および



10

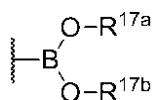
から選択され、式中、 R^{17a} および R^{17b} のそれぞれは、独立して、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択されるか、あるいは R^{17a} および R^{17b} は、共有結合され、中間原子と一緒に、

任意に置換された複素環式環を含み、 R^{18a} 、 R^{18b} 、および R^{18c} のそれぞれは、独立して、C 1 - C 6 アルキルである。

【 0 2 6 6 】

さらなる態様では、Mは、構造：

【 化 8 1 】



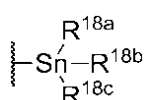
20

を有する基であり、式中、 R^{17a} および R^{17b} のそれぞれは、独立して、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択されるか、あるいは R^{17a} および R^{17b} は、共有結合され、中間原子と一緒に、任意に置換された複素環式環を含む。

【 0 2 6 7 】

さらなる態様では、Mは、構造：

【 化 8 2 】



30

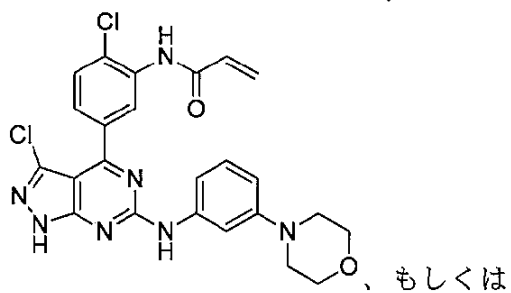
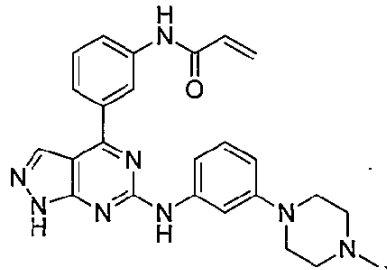
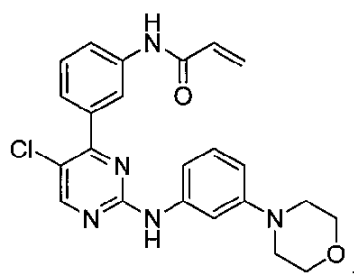
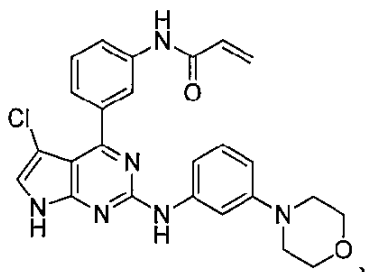
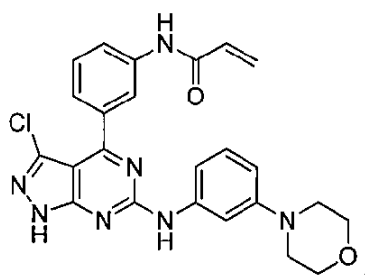
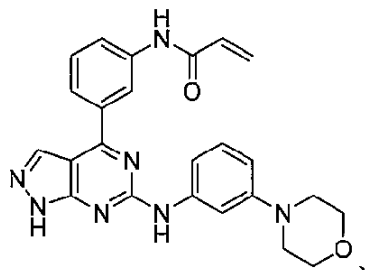
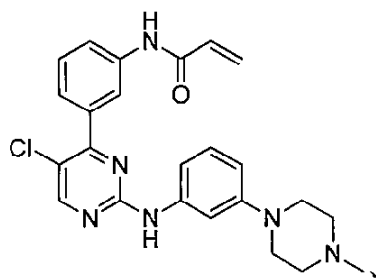
を有する基であり、式中、 R^{18a} 、 R^{18b} 、および R^{18c} のそれぞれは、独立して、C 1 - C 6 アルキルである。

2. 例示的化合物

【 0 2 6 8 】

1つの態様では、化合物は、

【化 8 3】



またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【 0 2 6 9】

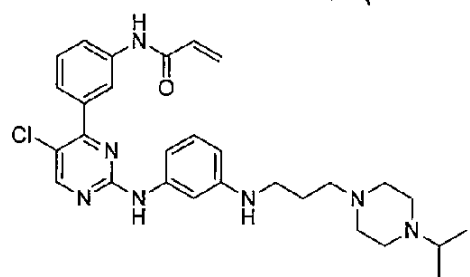
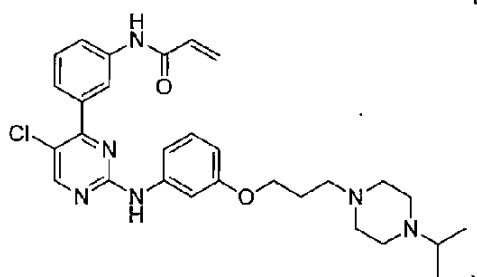
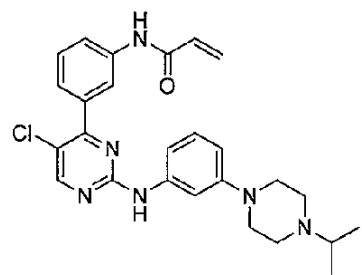
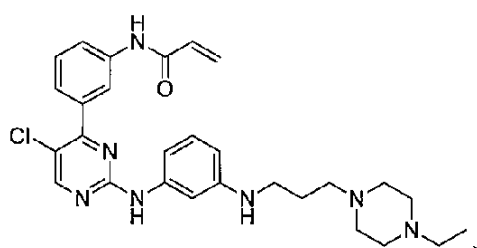
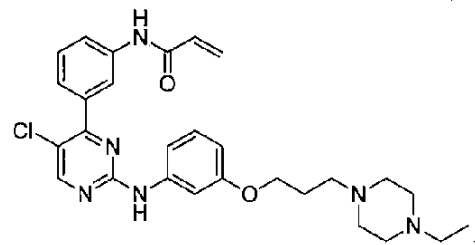
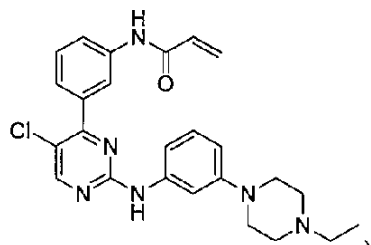
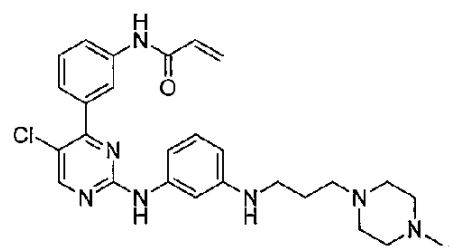
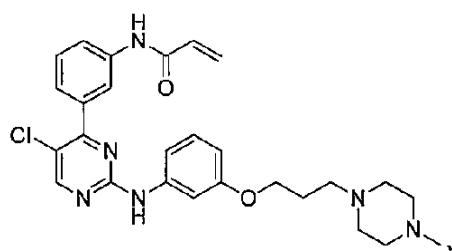
1つの態様では、化合物は、

10

20

30

【化 8 4 - 1】

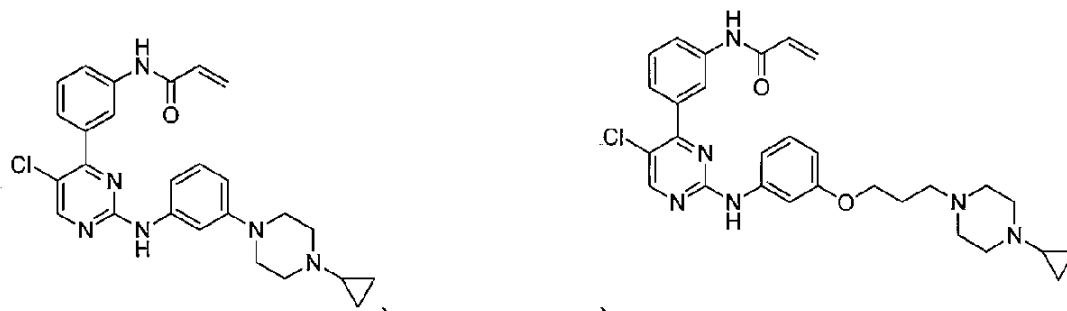


10

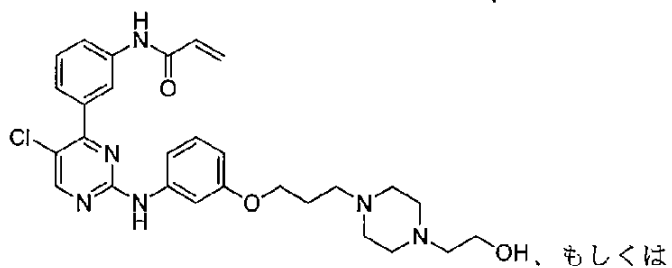
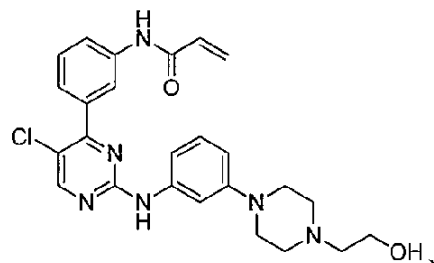
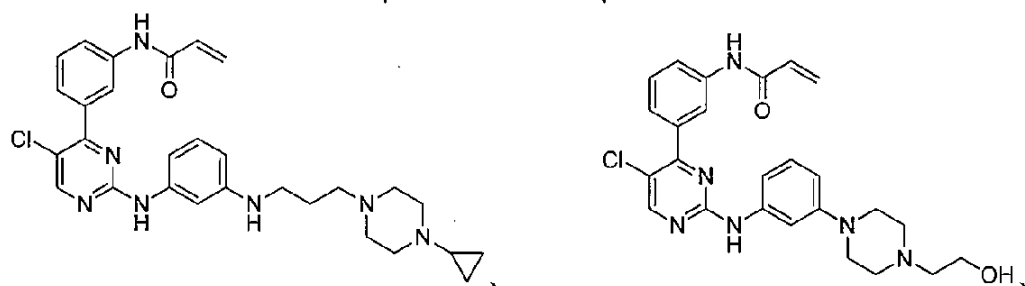
20

30

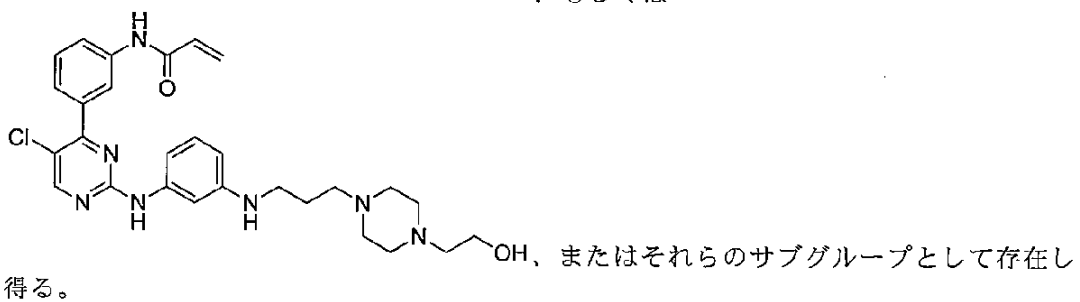
【化 8 4 - 2】



10



20



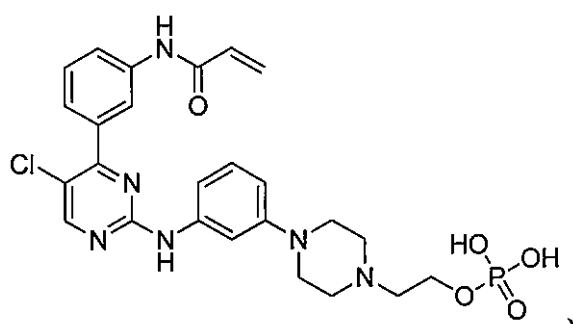
30

得る。

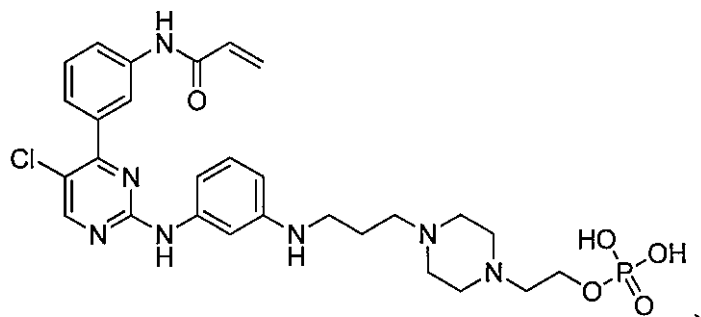
【 0 2 7 0 】

1つの態様では、化合物は、

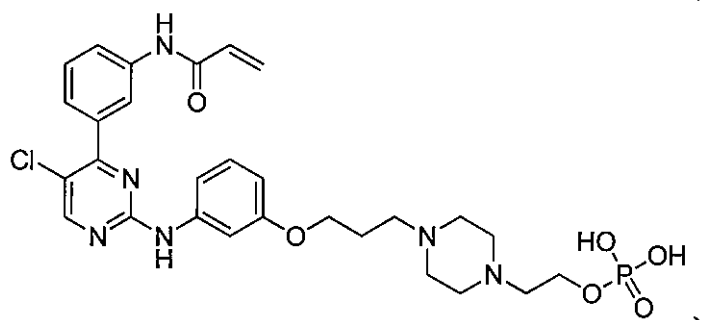
【化 8 5 - 1】



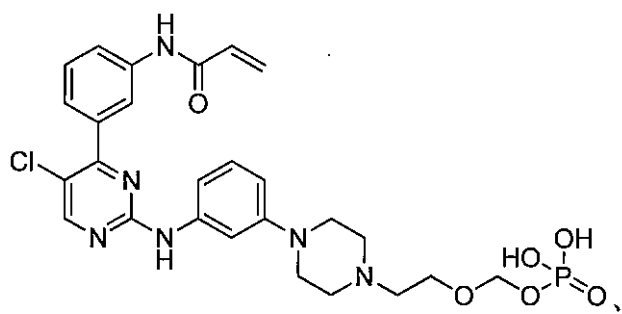
10



20

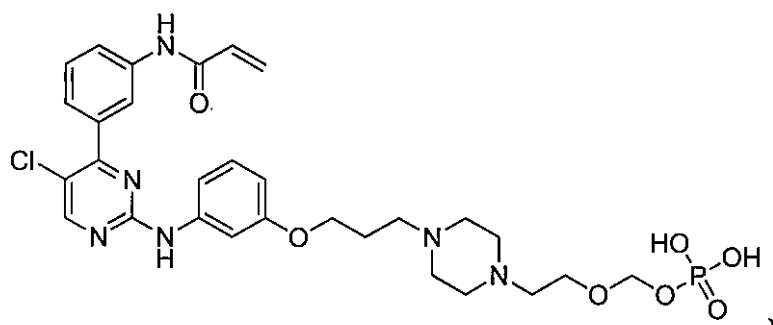


30

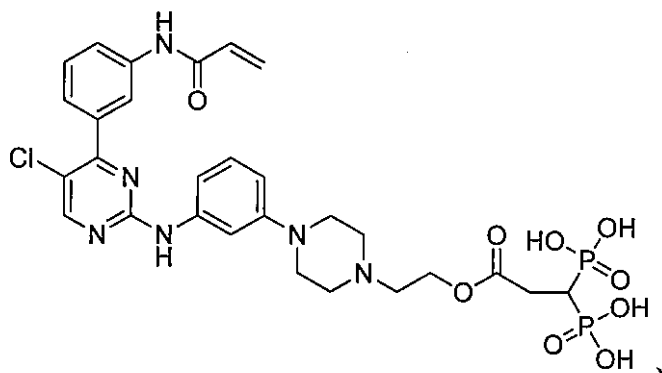


40

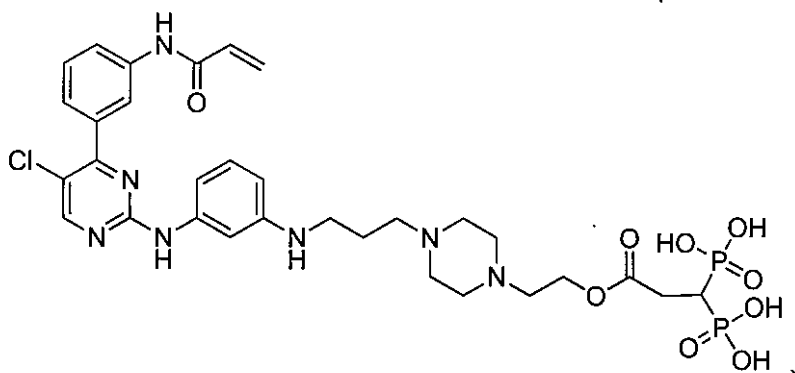
【化 8 5 - 2】



10

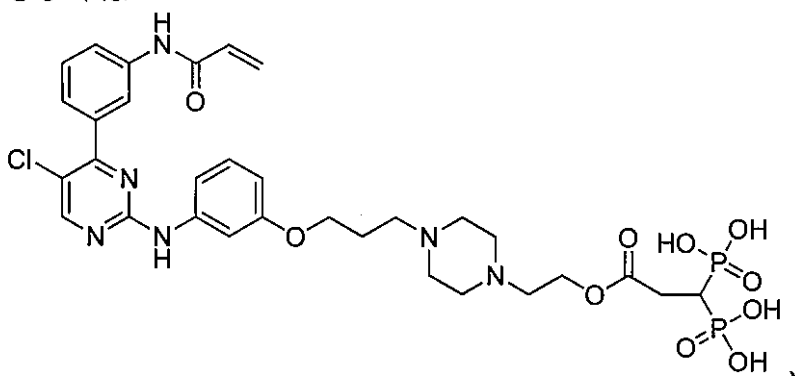


20



30

もしくは



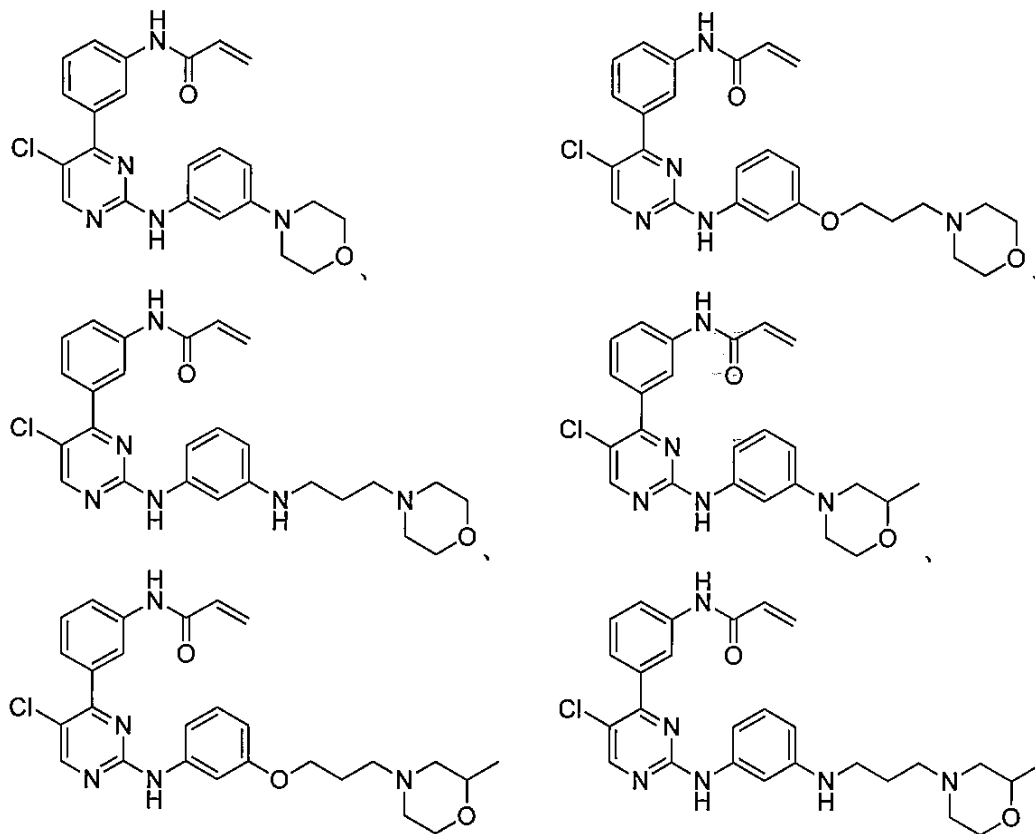
40

またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【 0 2 7 1】

1つの態様では、化合物は、

【化 8 6】



10

20

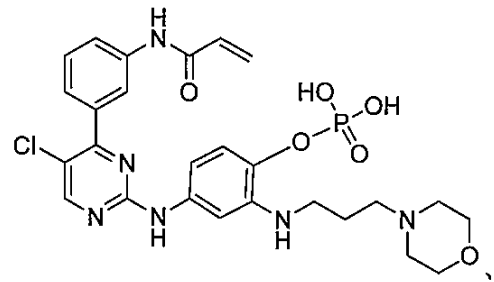
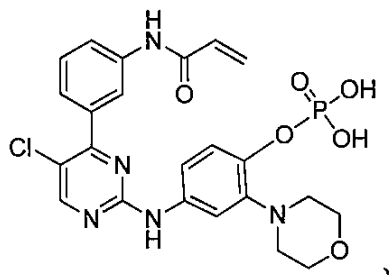
、もしくは
またはそれらのサブグループとして存
在し得る。

【 0 2 7 2】

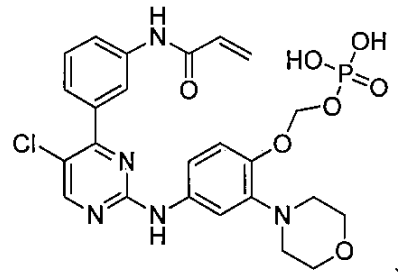
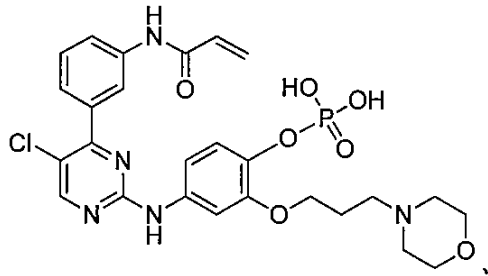
1つの態様では、化合物は、

30

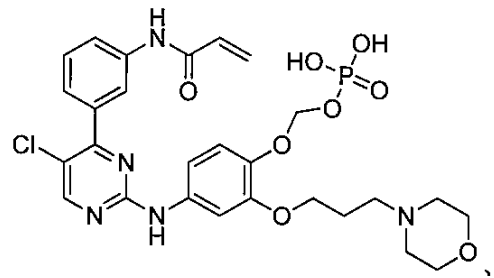
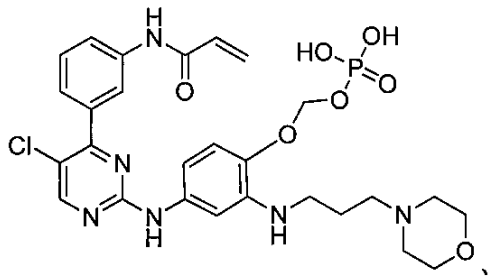
【化 8 7】



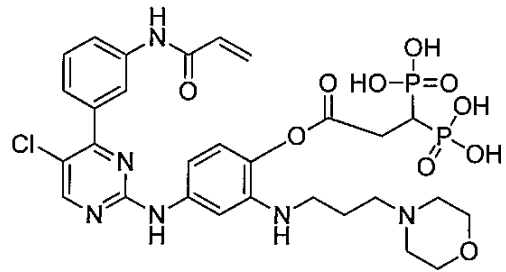
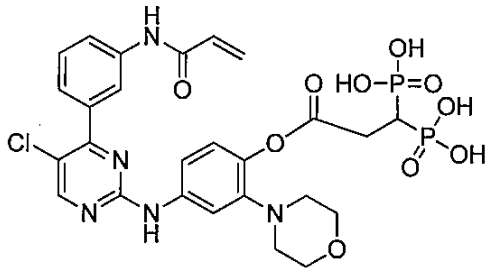
10



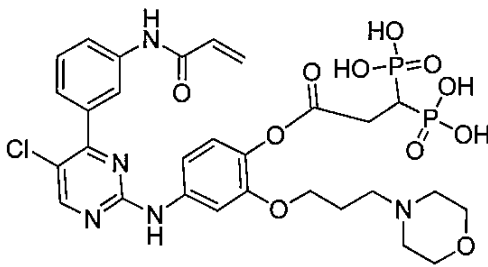
20



30



、もしくは



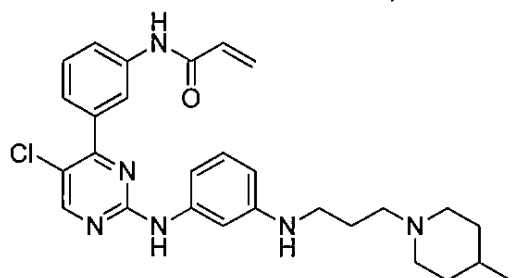
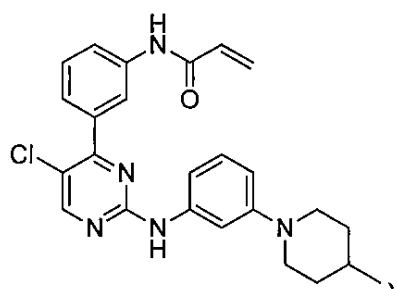
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

40

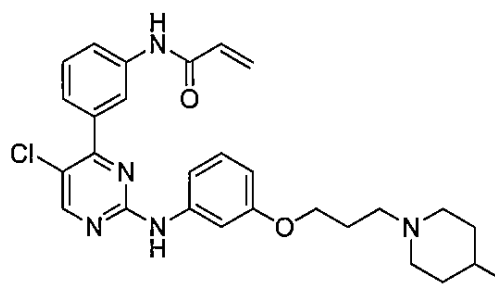
【 0 2 7 3】

1つの態様では、化合物は、

【化 8 8】



、



、もしくは

10

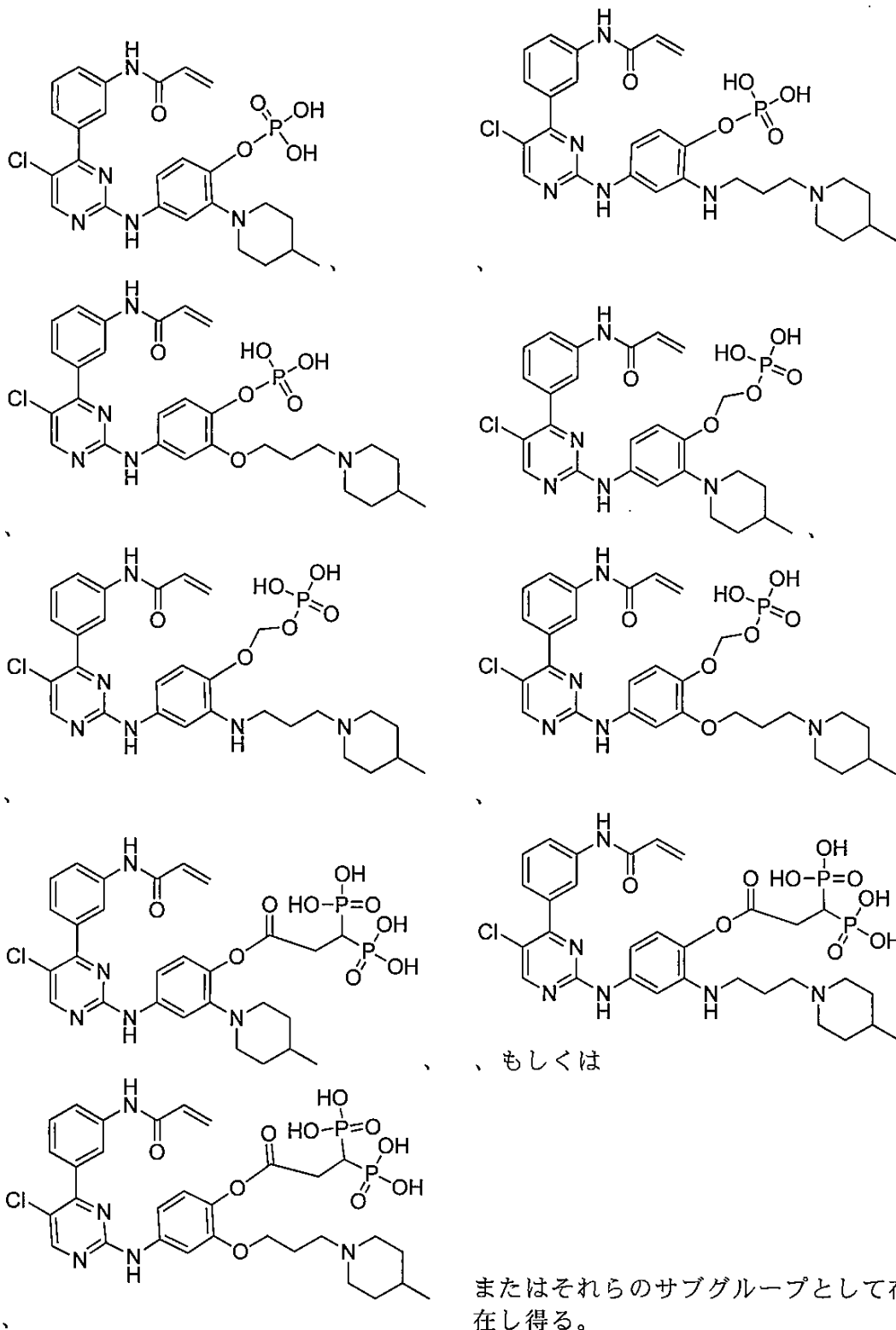
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

20

【 0 2 7 4】

1つの態様では、化合物は、

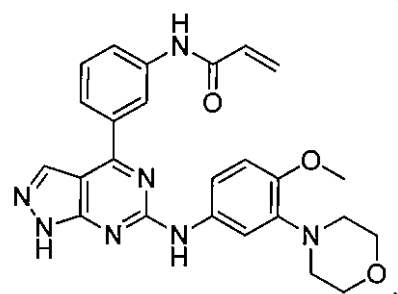
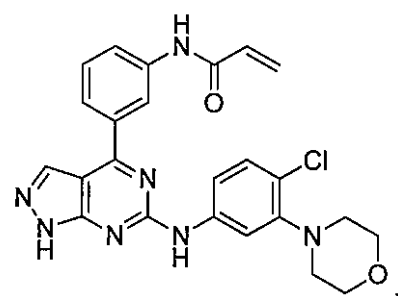
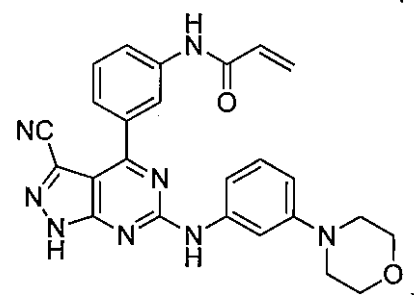
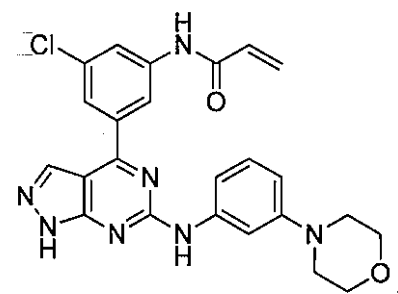
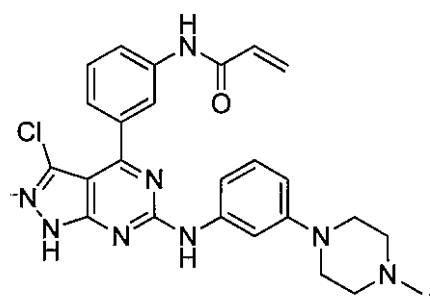
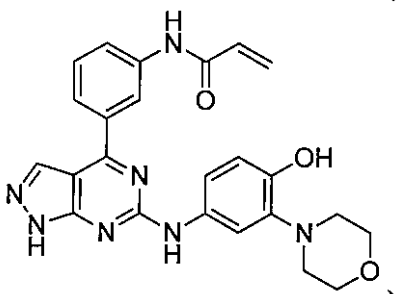
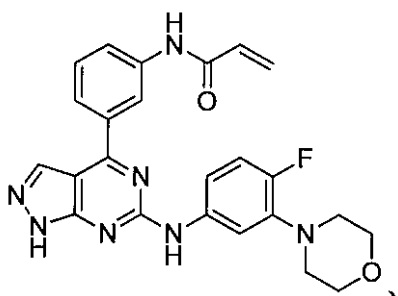
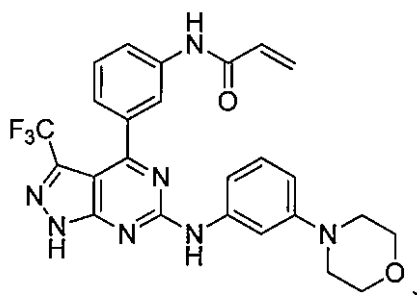
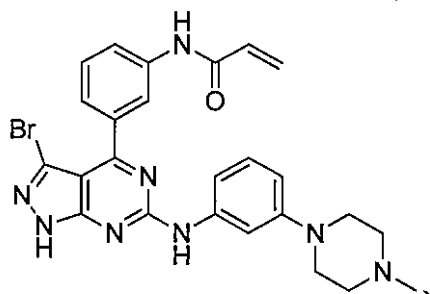
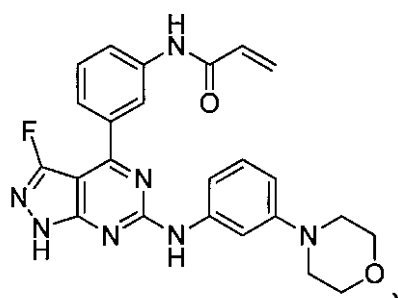
【化 8 9】



【 0 2 7 5】

1つの態様では、化合物は、

【化 9 0 - 1】



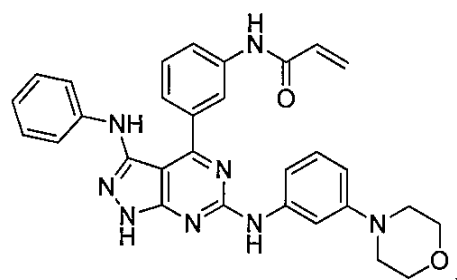
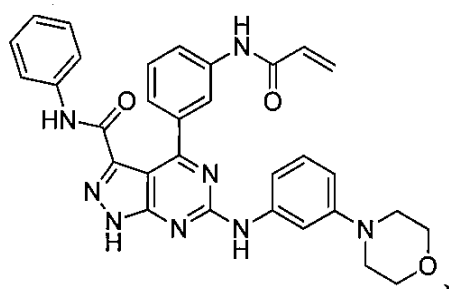
10

20

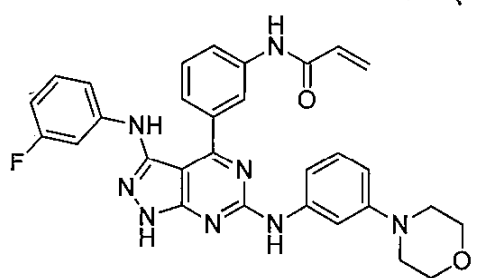
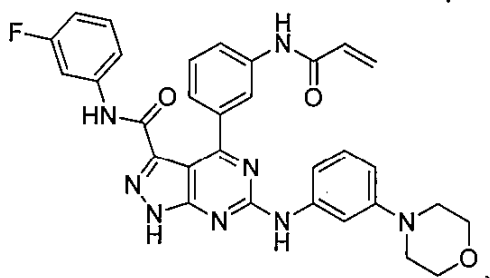
30

40

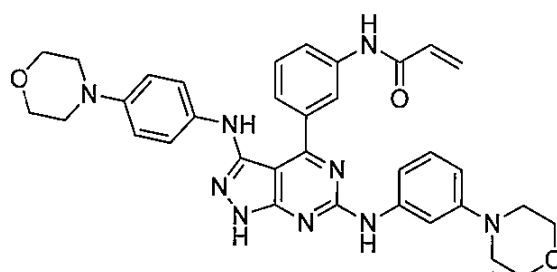
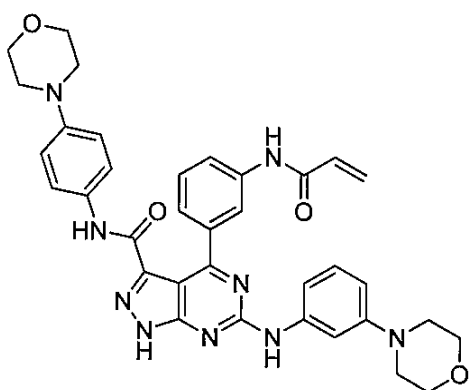
【化 9 0 - 2】



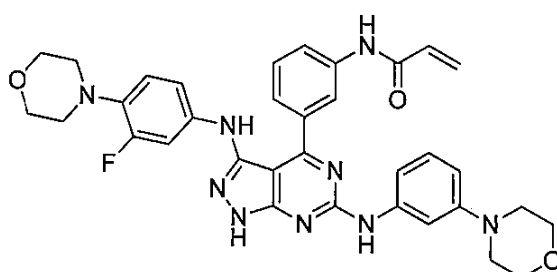
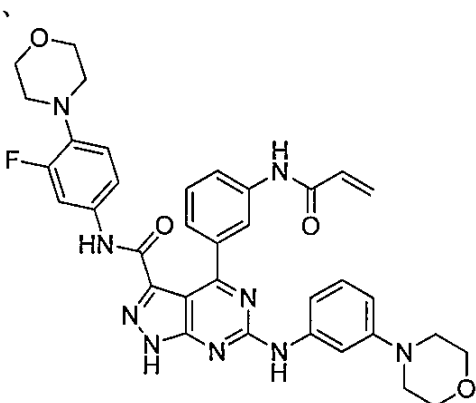
10



20

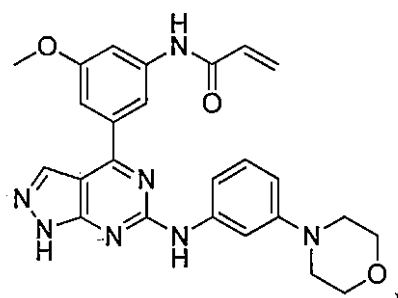
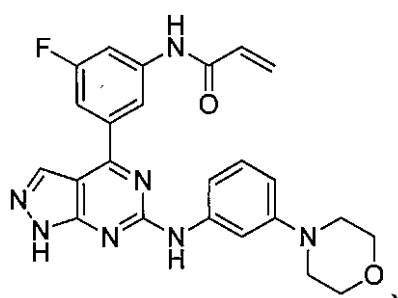


30

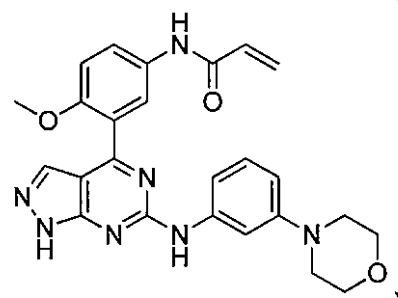
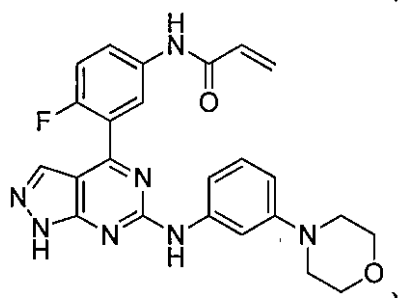
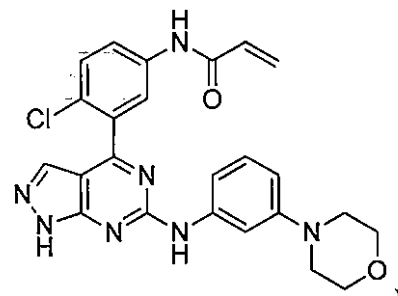
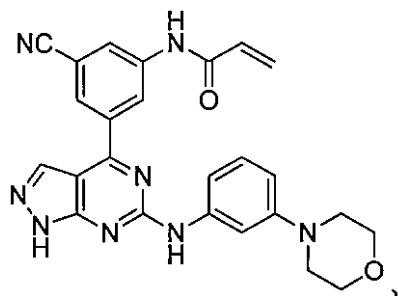


40

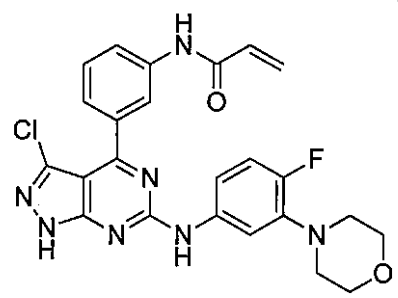
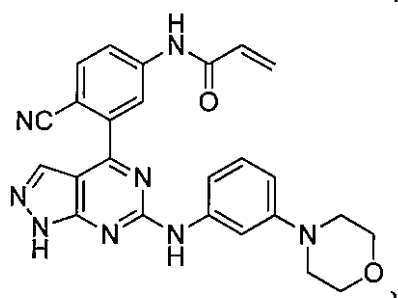
【化 9 0 - 3】



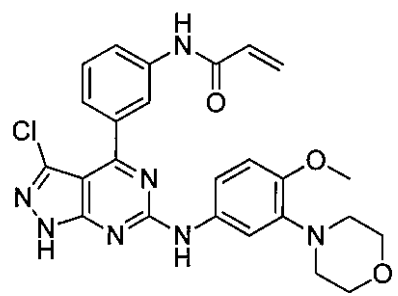
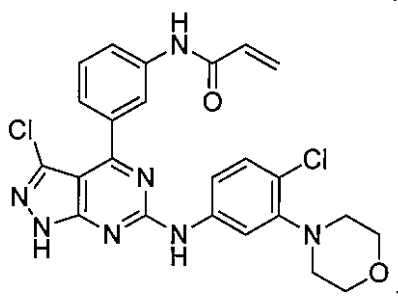
10



20

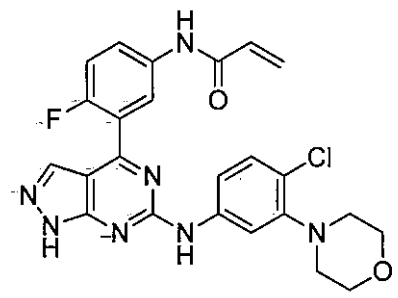
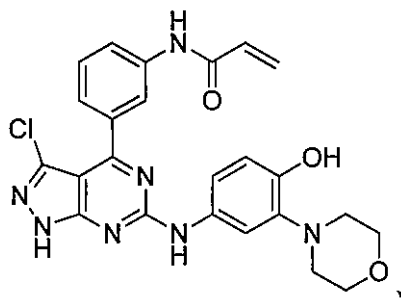


30

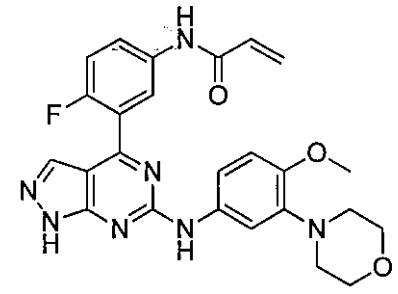
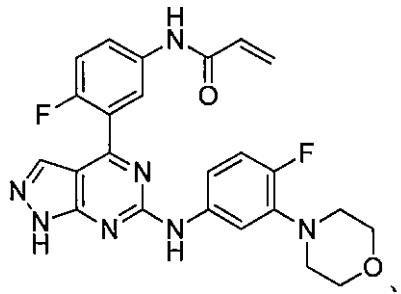


40

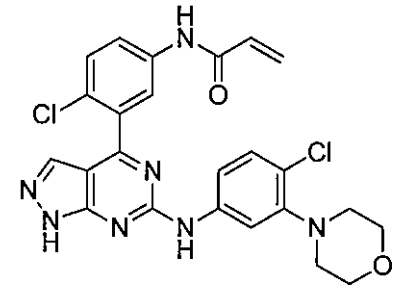
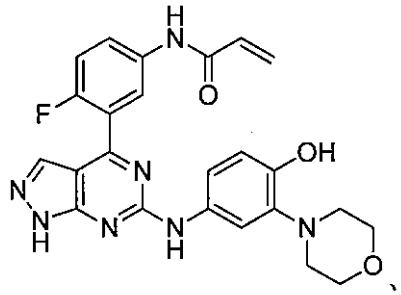
【化 9 0 - 4】



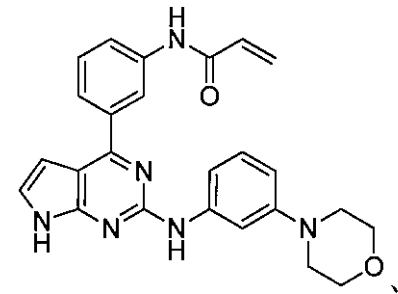
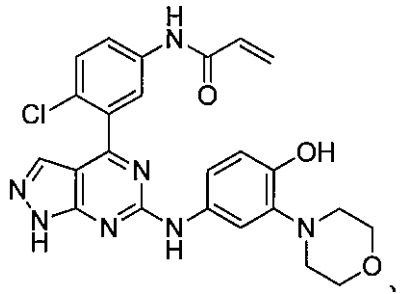
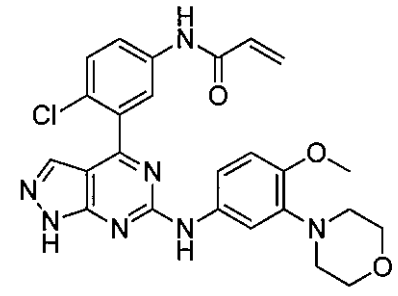
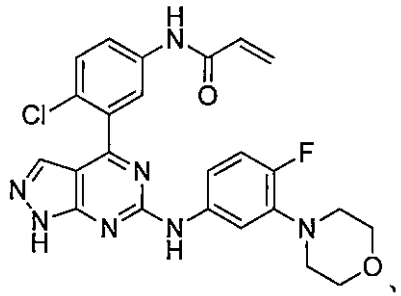
10



20



30



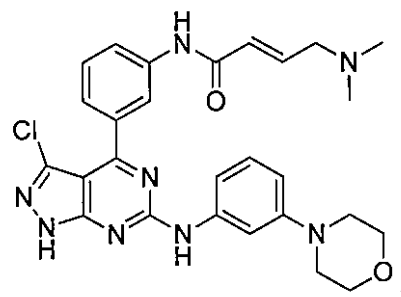
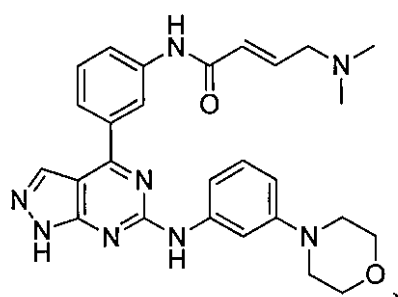
40

、もしくは
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

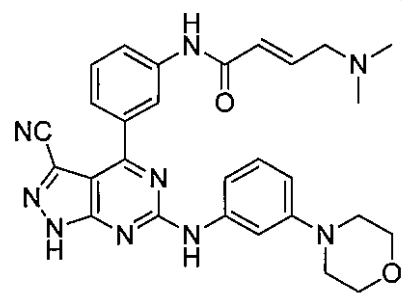
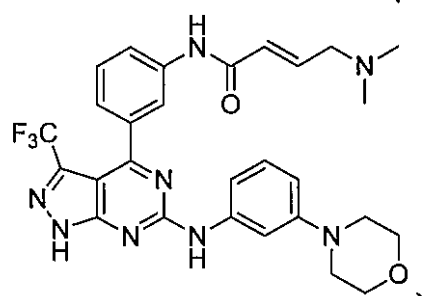
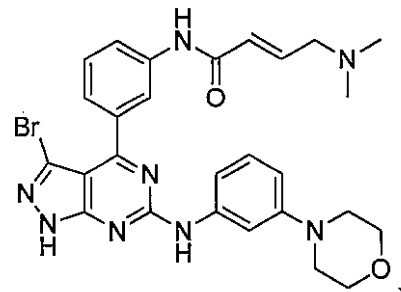
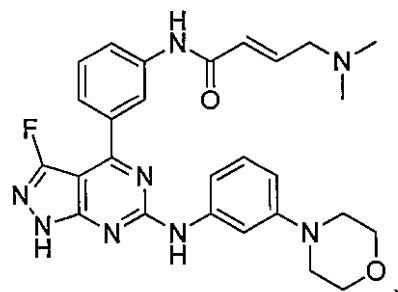
【 0 2 7 6】

1つの態様では、化合物は、

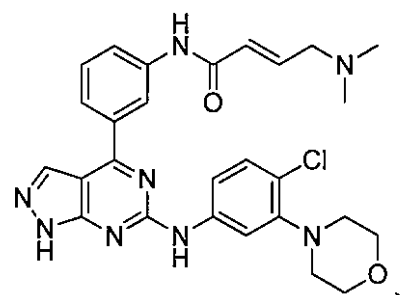
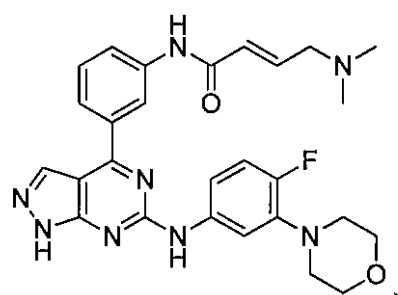
【化 9 1 - 1】



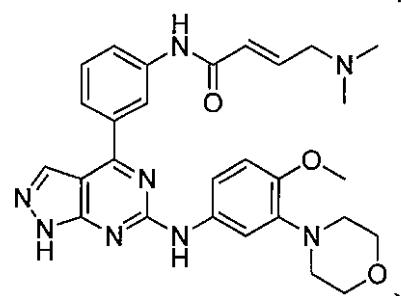
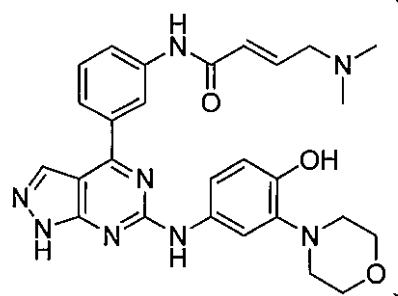
10



20

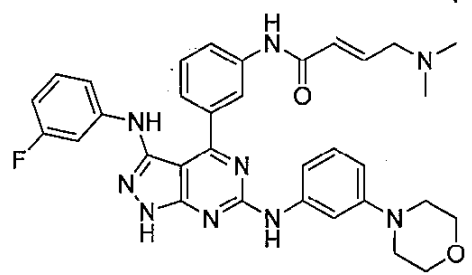
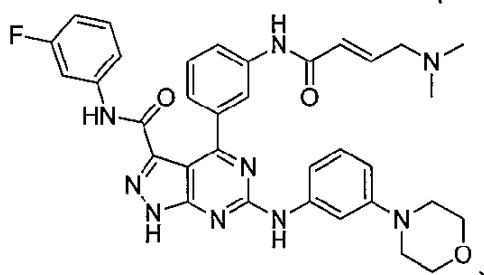
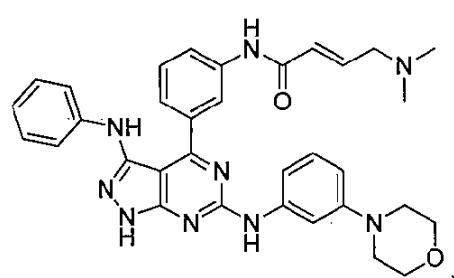
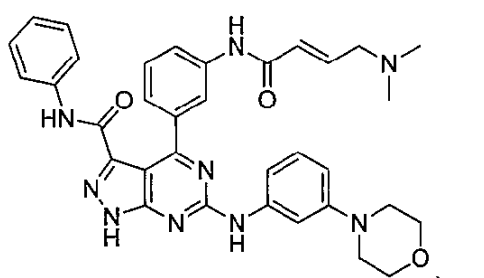


30

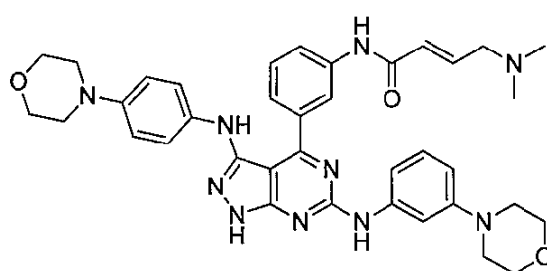
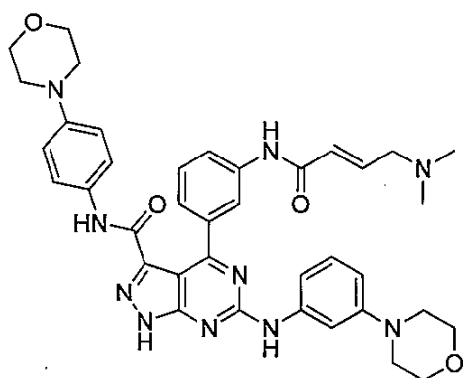


40

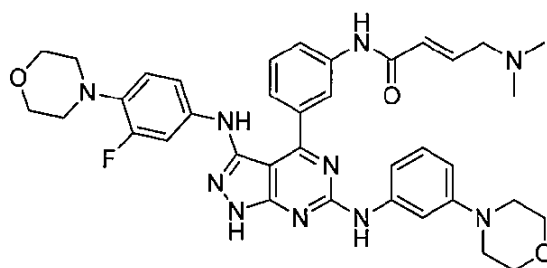
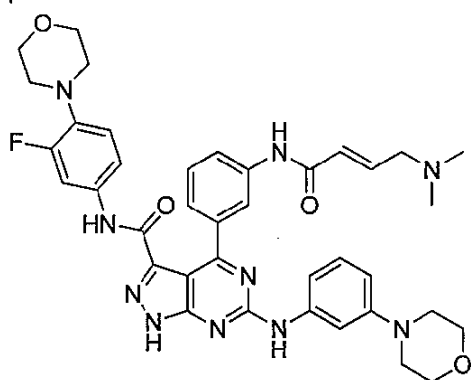
【化 9 1 - 2】



10



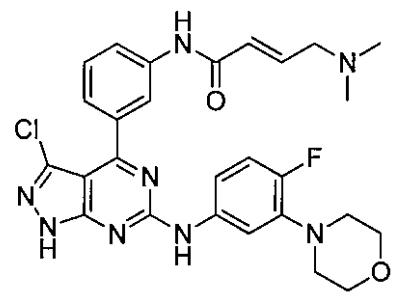
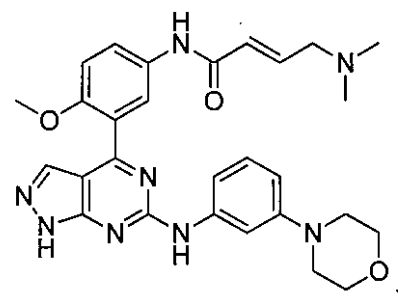
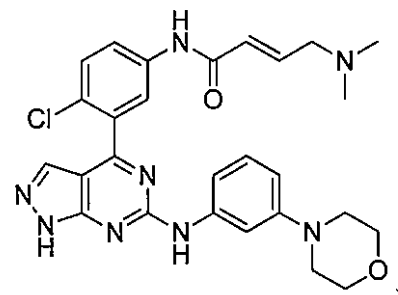
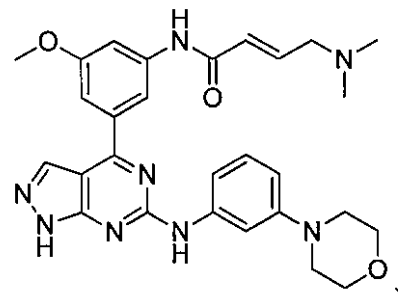
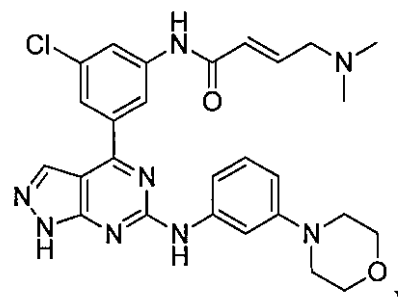
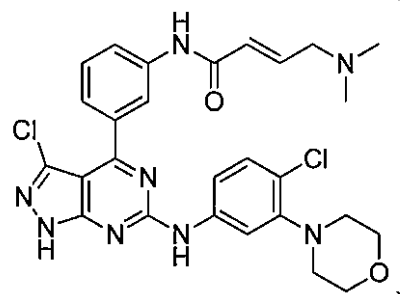
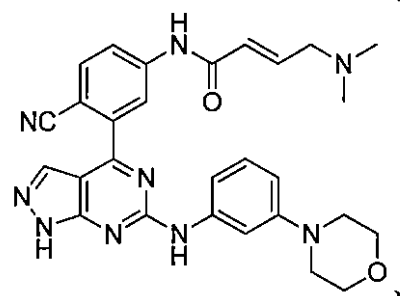
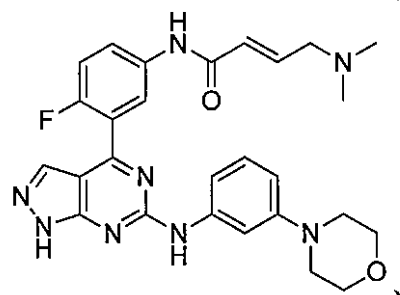
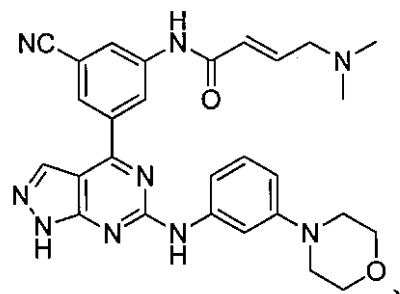
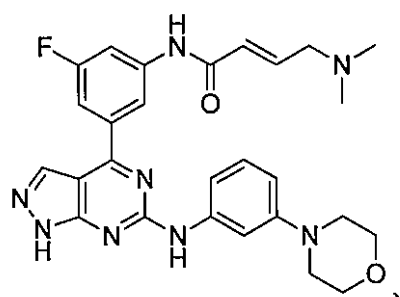
20



30

40

【化 9 1 - 3】



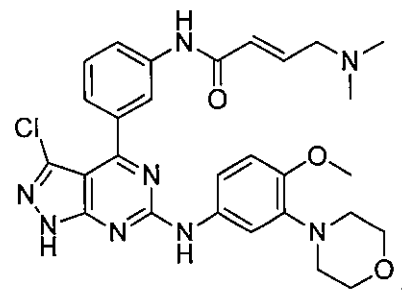
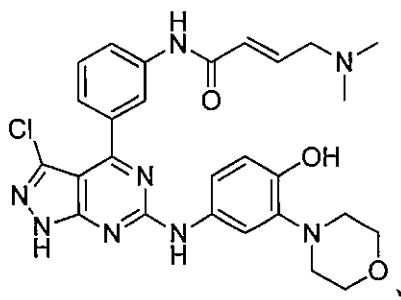
10

20

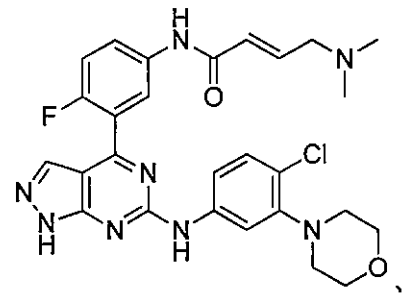
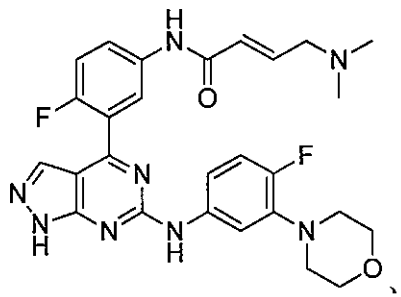
30

40

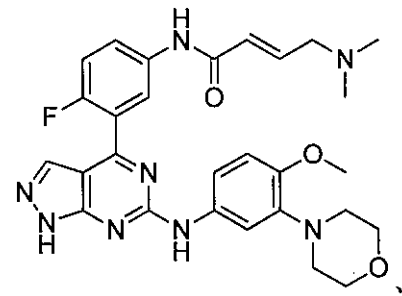
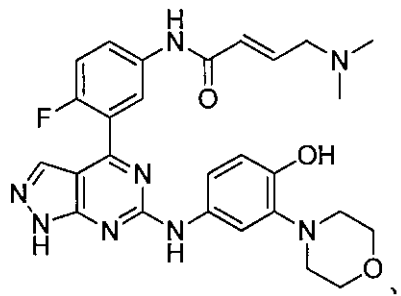
【化 9 1 - 4】



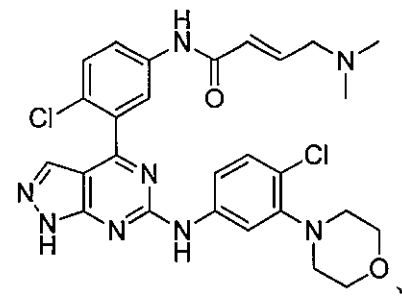
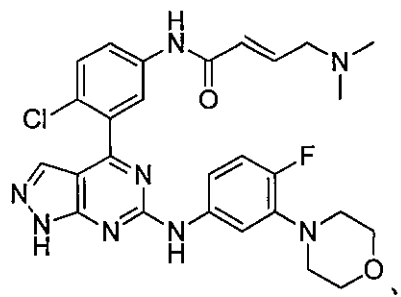
10



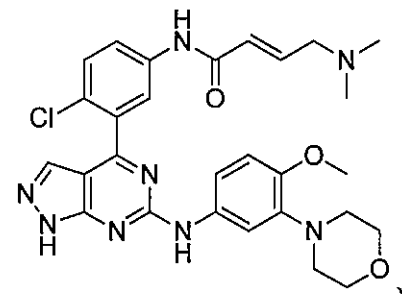
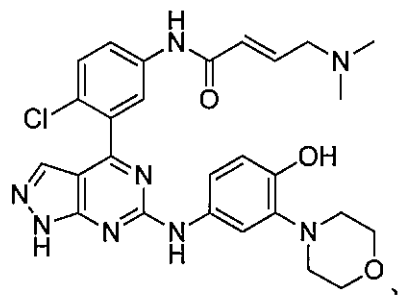
20



30



40

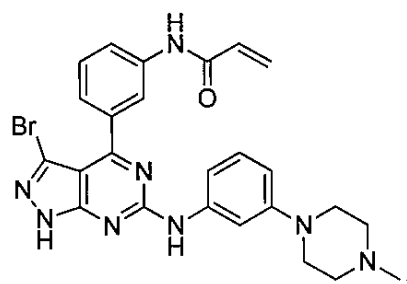
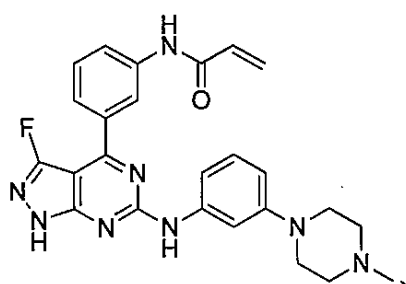


、もしくは
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

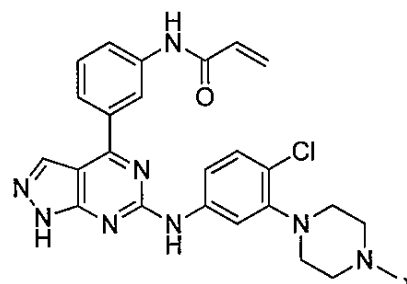
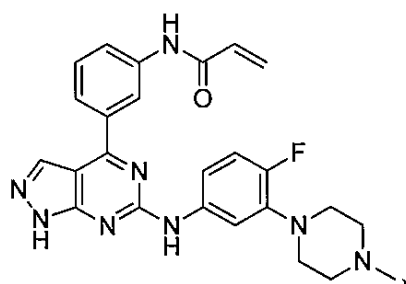
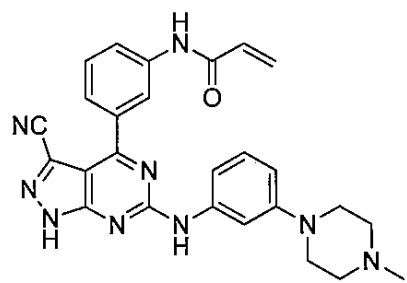
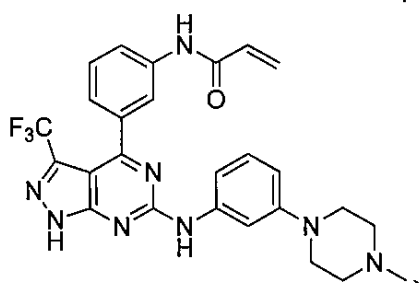
【 0 2 7 7 】

1つの態様では、化合物は、

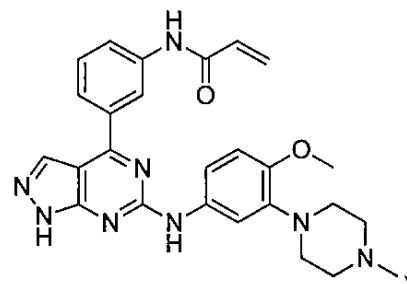
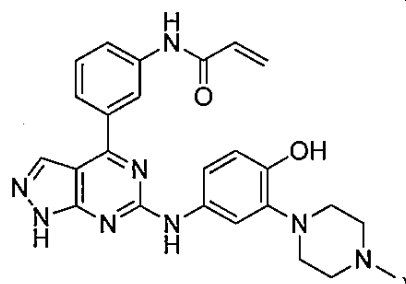
【化 9 2 - 1】



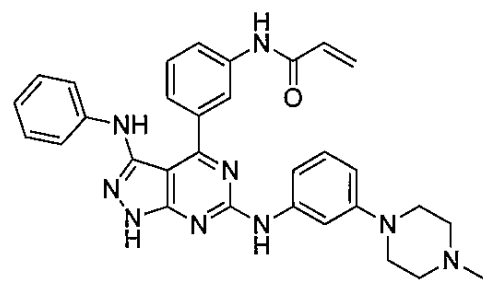
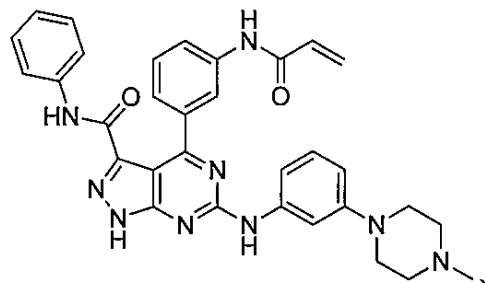
10



20

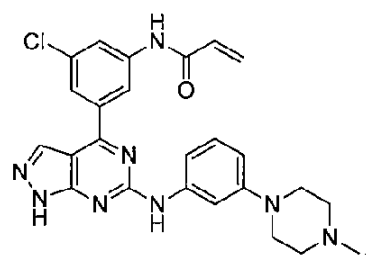
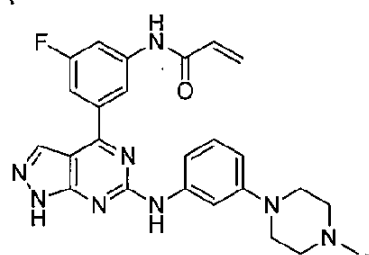
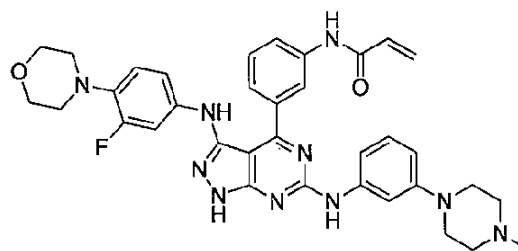
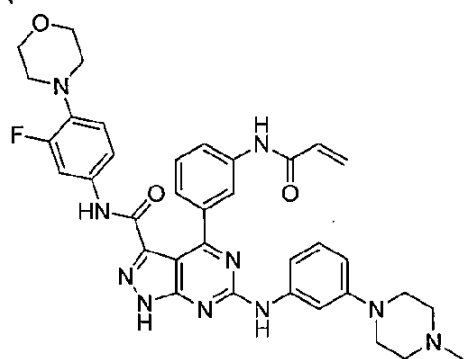
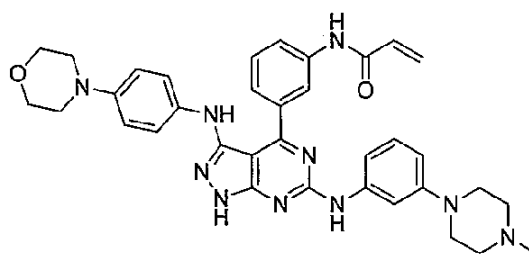
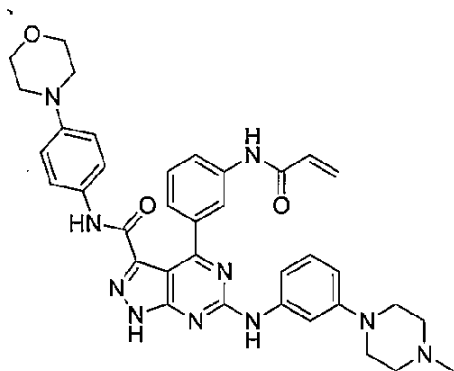
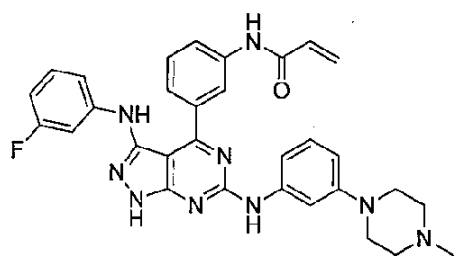
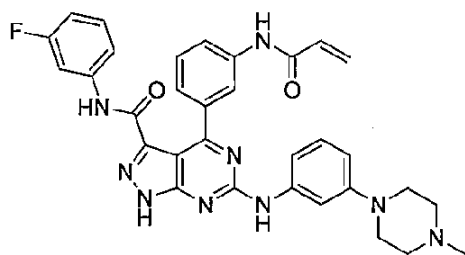


30



40

【化 9 2 - 2】

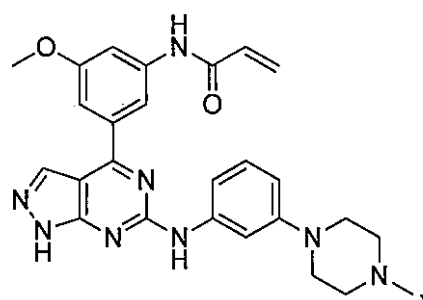
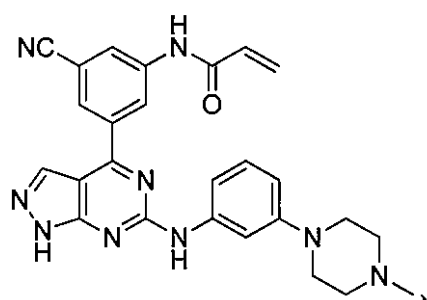


10

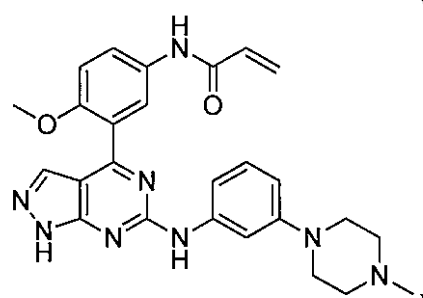
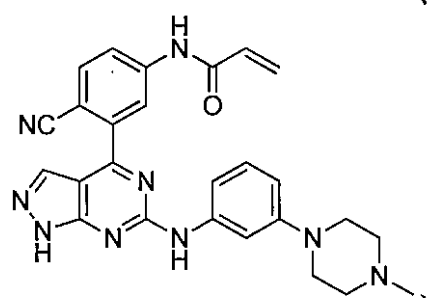
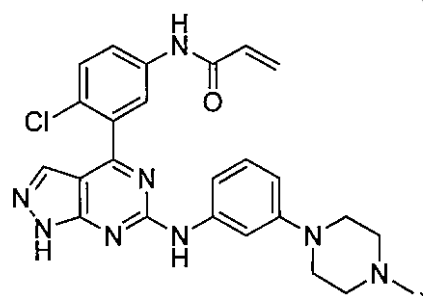
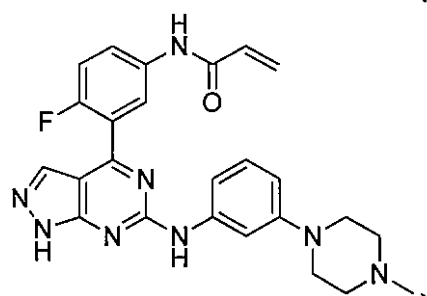
20

30

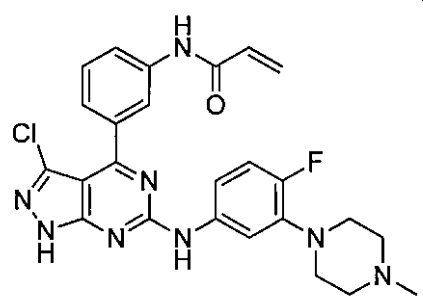
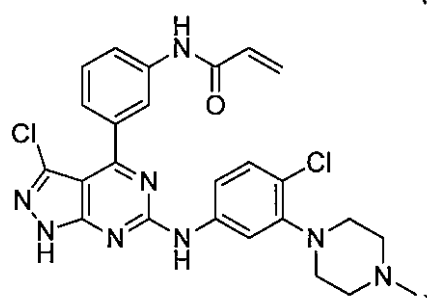
【化 9 2 - 3】



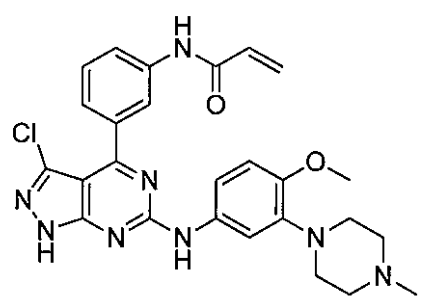
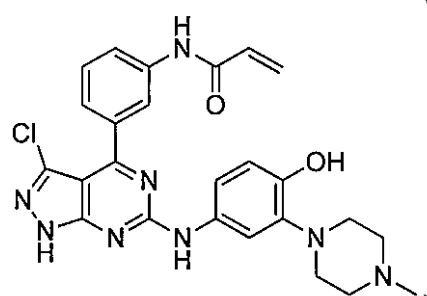
10



20

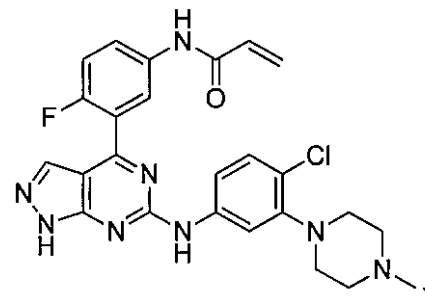
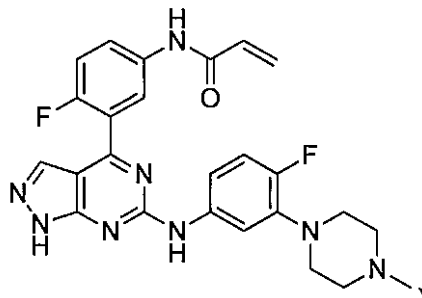


30

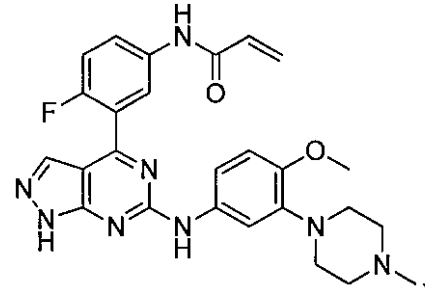
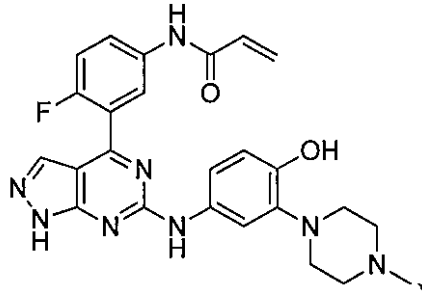


40

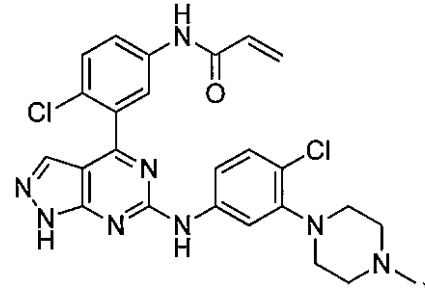
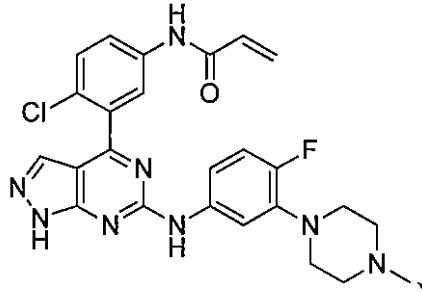
【化 9 2 - 4】



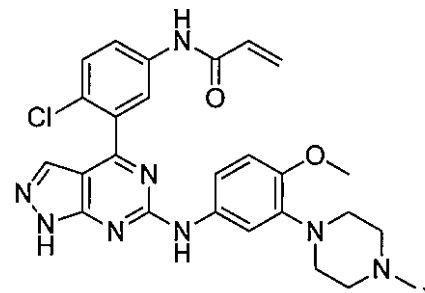
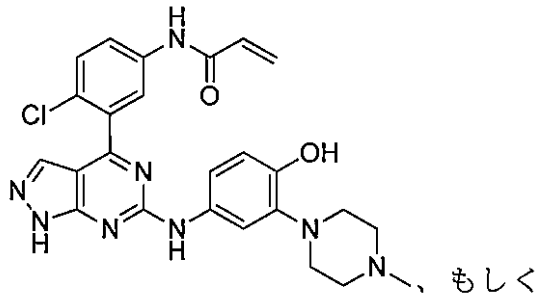
10



20



30



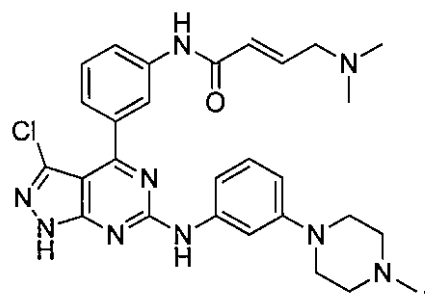
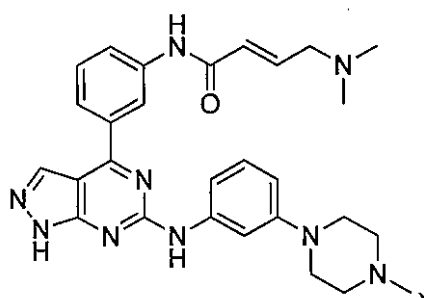
は
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【 0 2 7 8 】

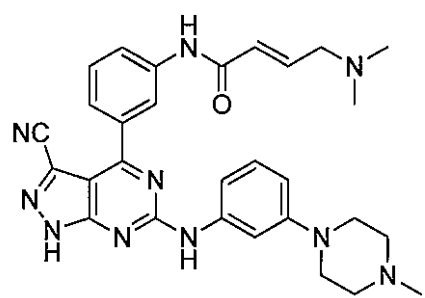
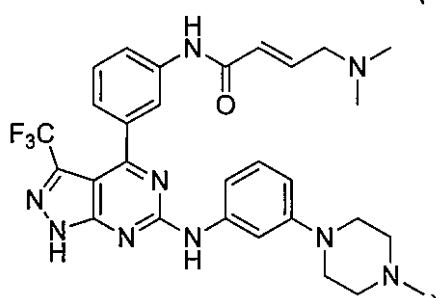
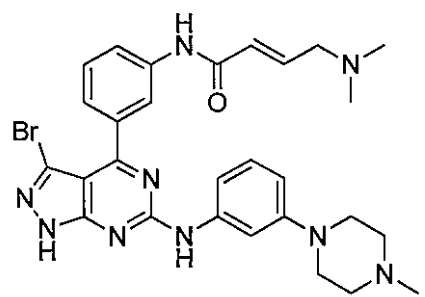
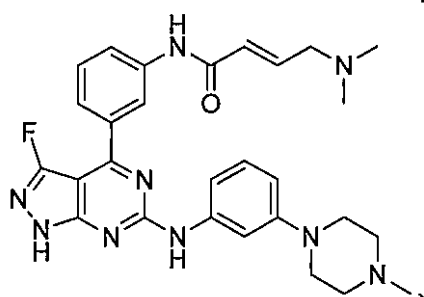
1つの態様では、化合物は、

40

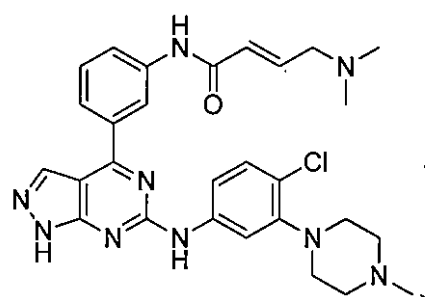
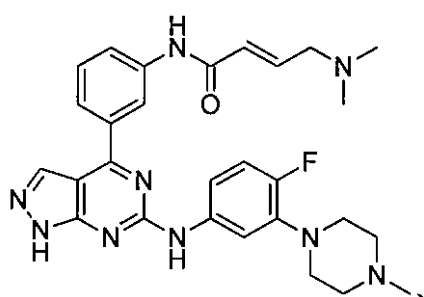
【化 9 3 - 1】



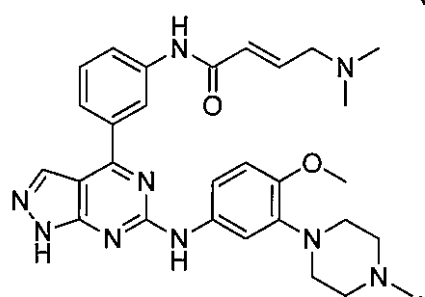
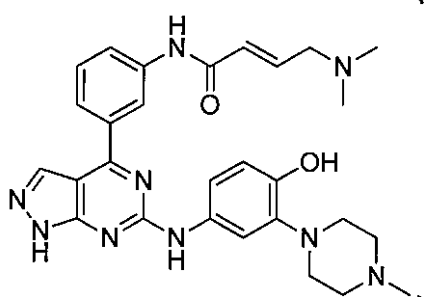
10



20

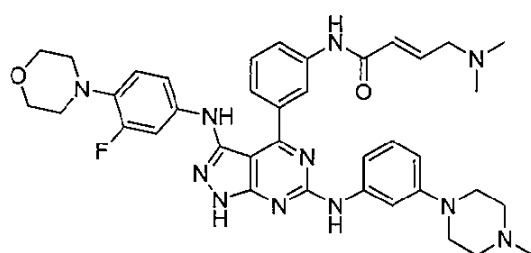
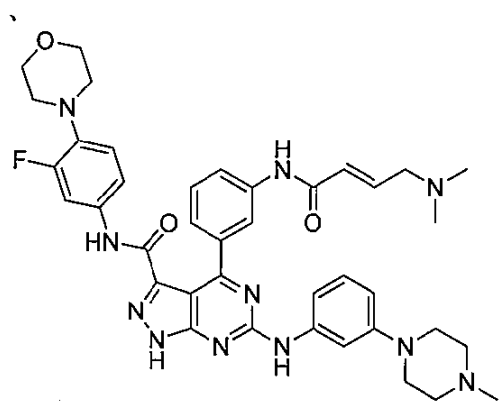
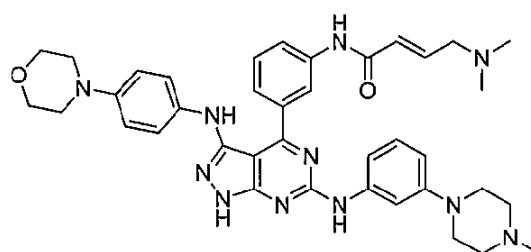
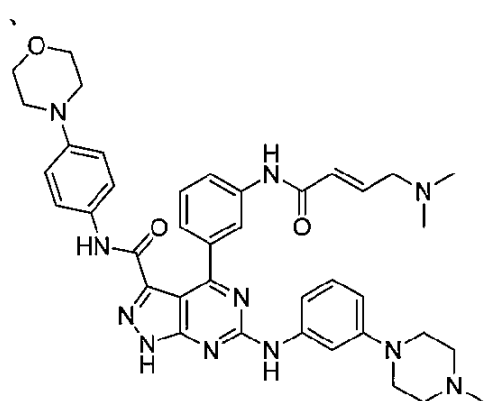
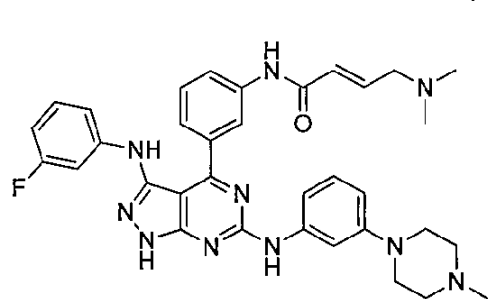
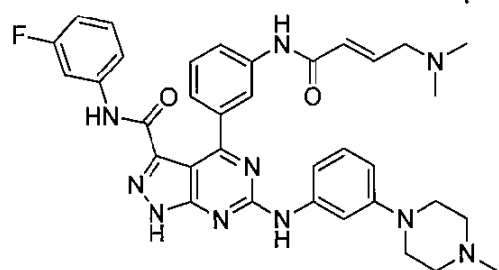
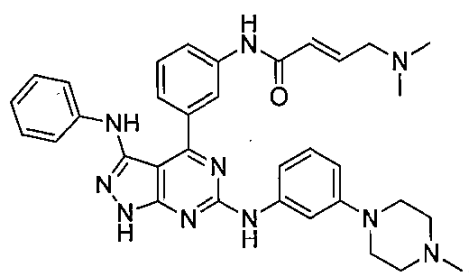
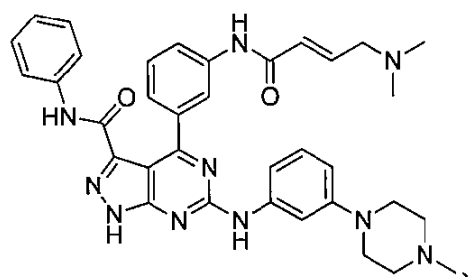


30



40

【化 9 3 - 2】



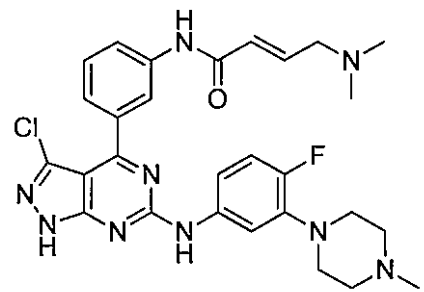
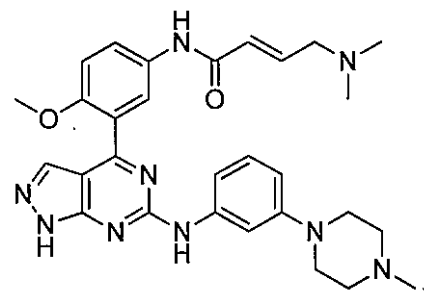
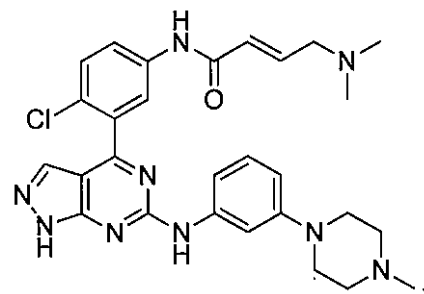
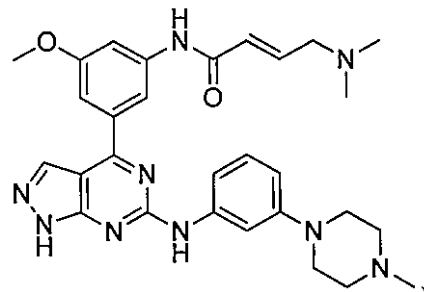
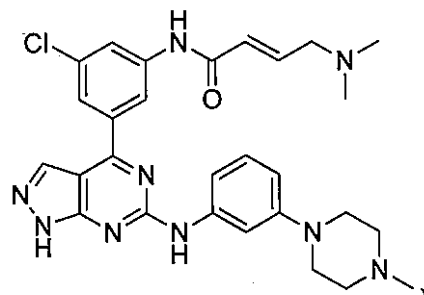
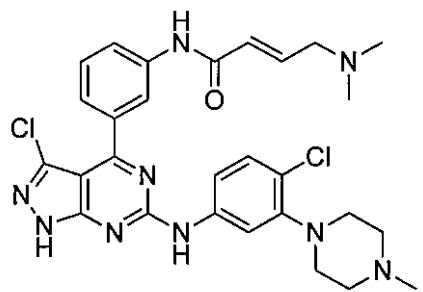
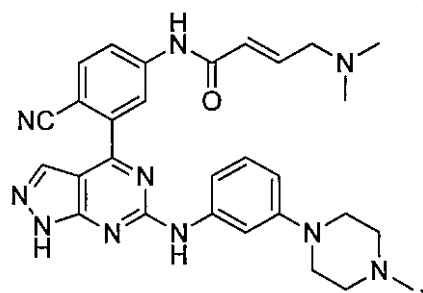
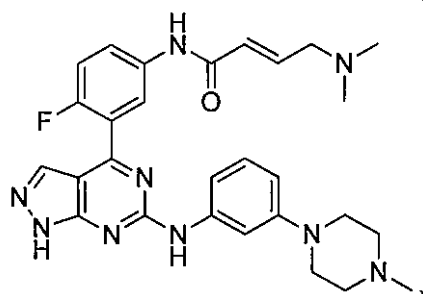
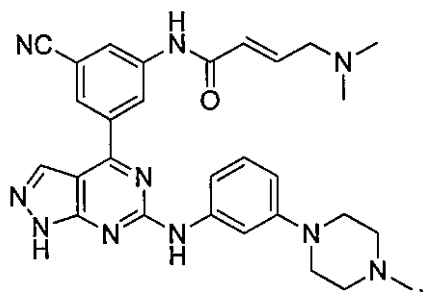
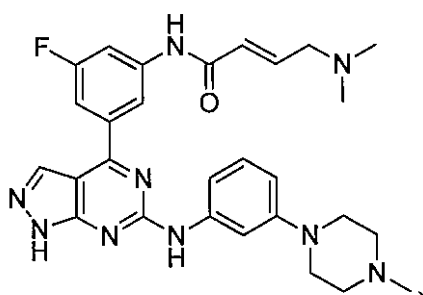
10

20

30

40

【化 9 3 - 3】



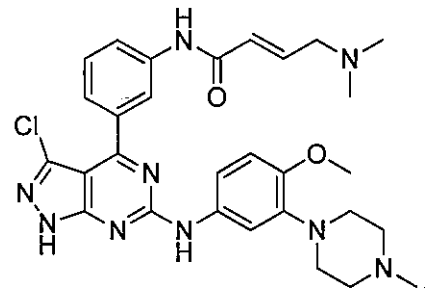
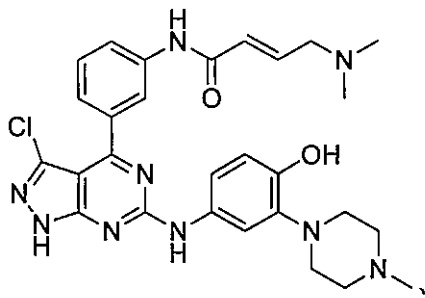
10

20

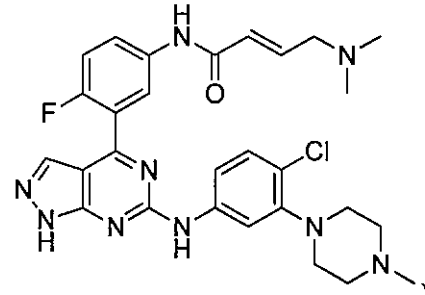
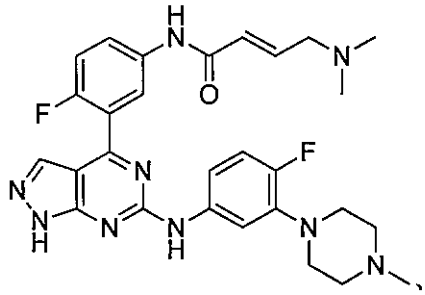
30

40

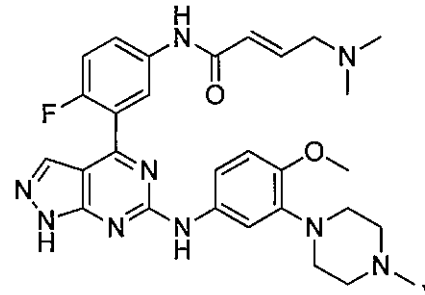
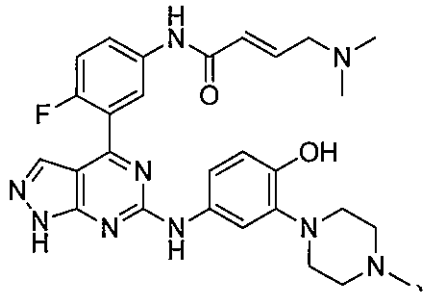
【化 9 3 - 4】



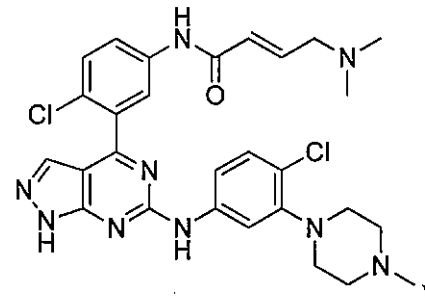
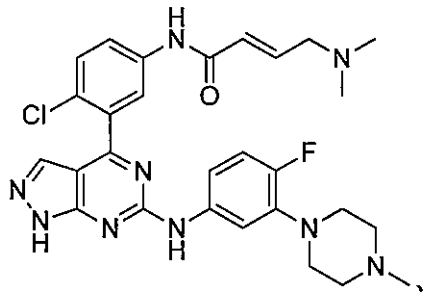
10



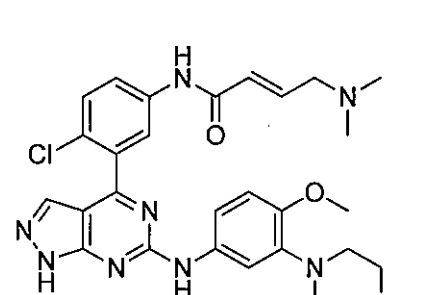
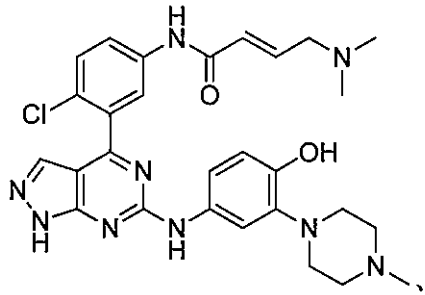
20



30



40

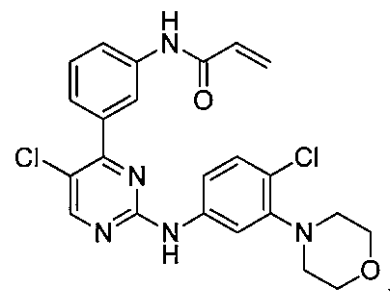
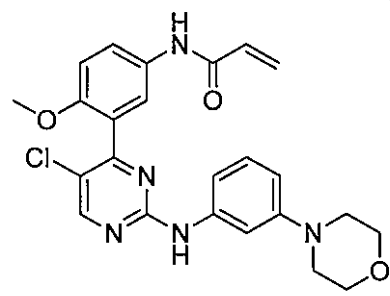
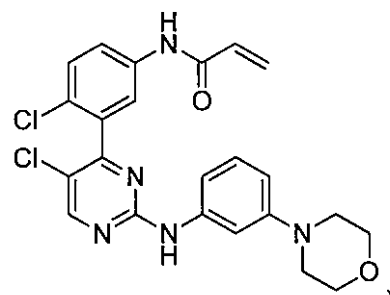
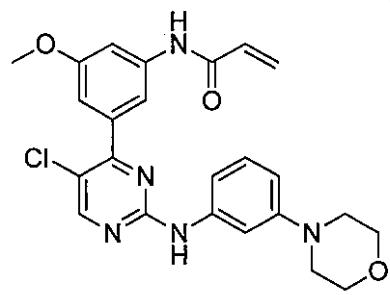
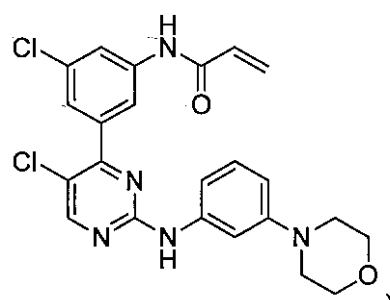
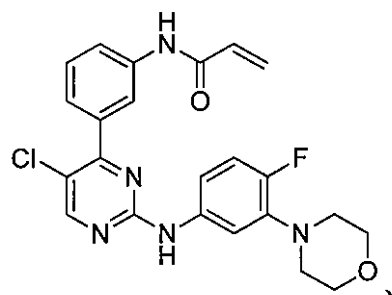
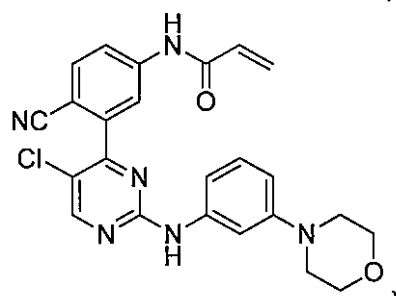
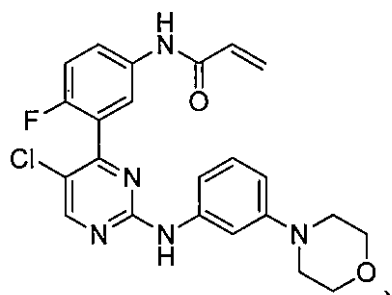
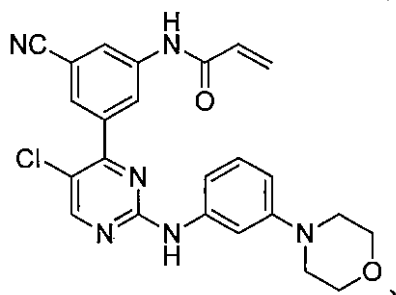
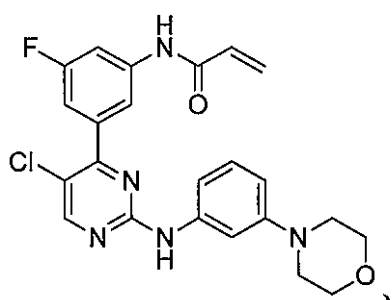


は
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【 0 2 7 9 】

1つの態様では、化合物は、

【化 9 4 - 1】



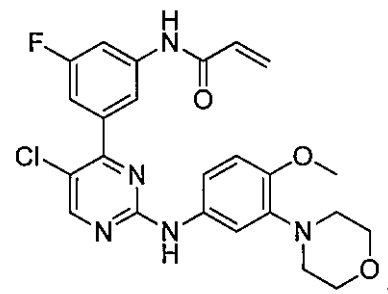
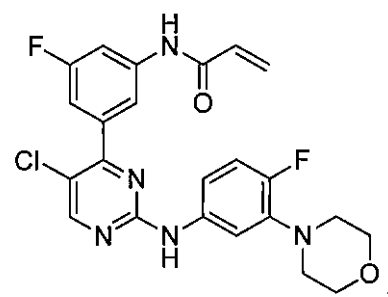
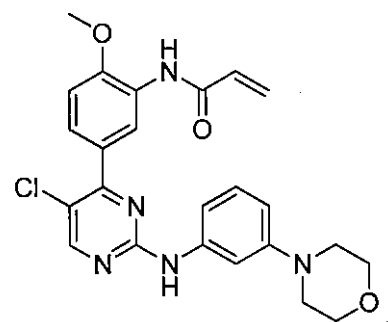
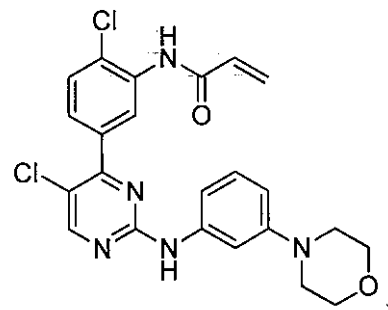
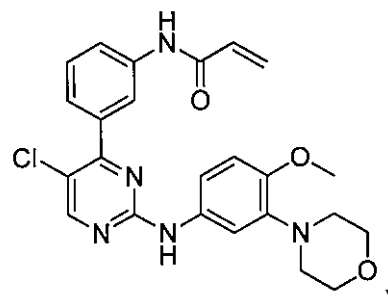
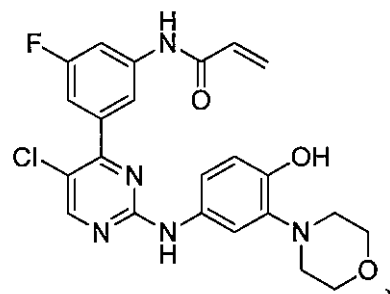
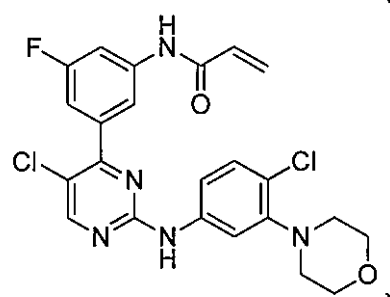
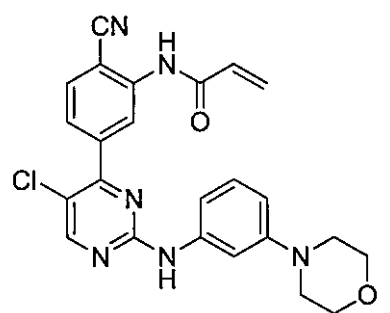
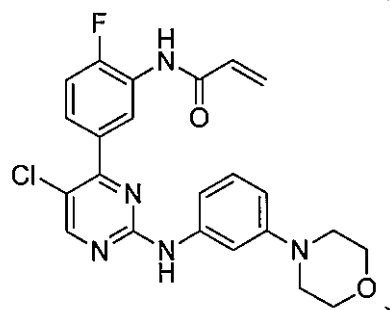
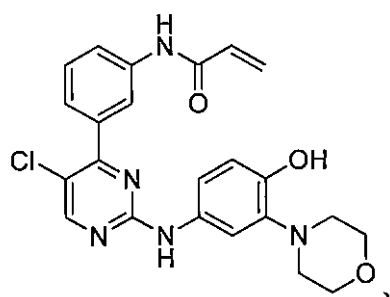
10

20

30

40

【化 9 4 - 2】



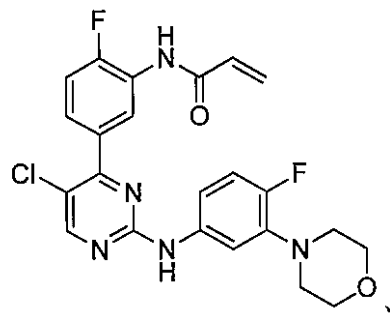
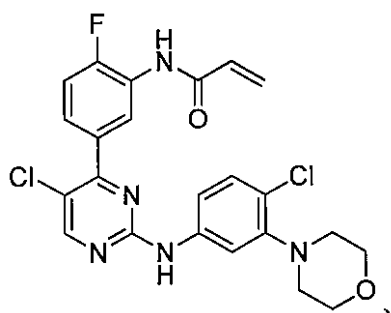
10

20

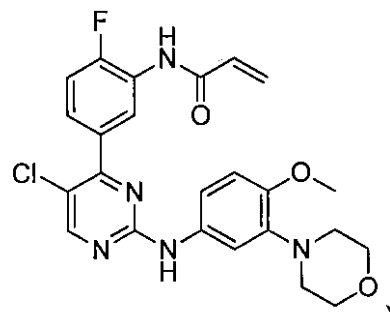
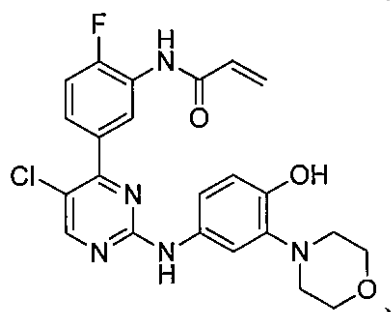
30

40

【化 9 4 - 3】



10



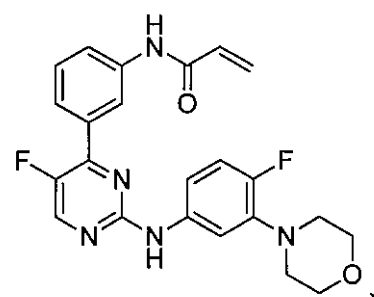
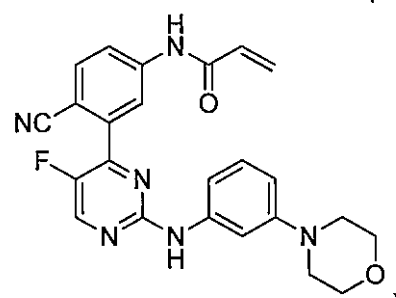
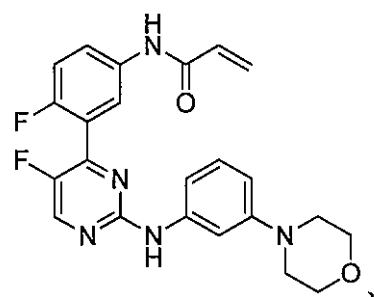
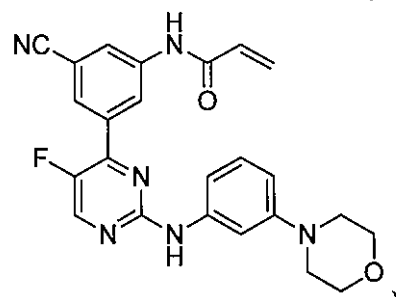
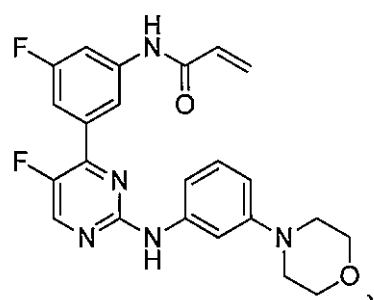
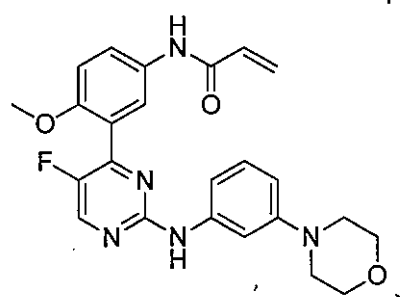
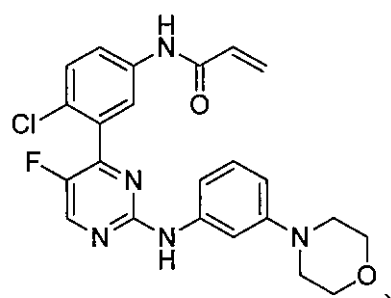
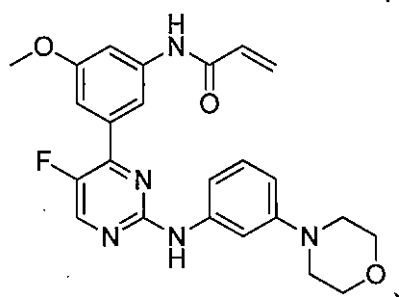
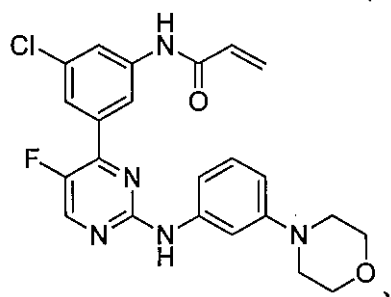
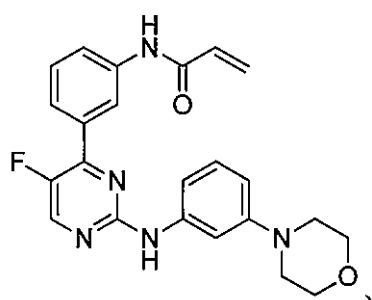
、もしくは
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

20

【 0 2 8 0】

1つの態様では、化合物は、

【化 9 5 - 1】



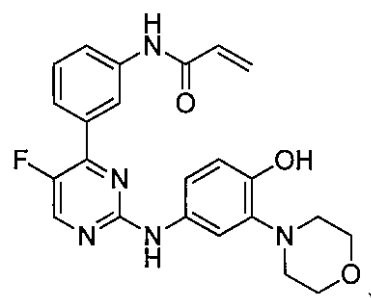
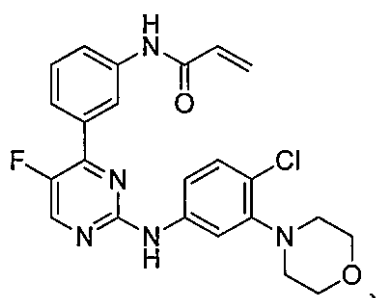
10

20

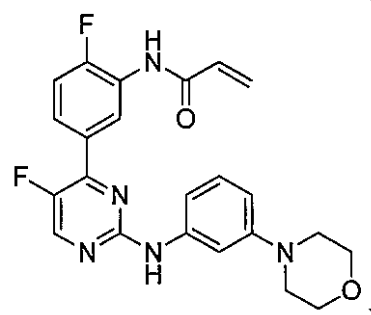
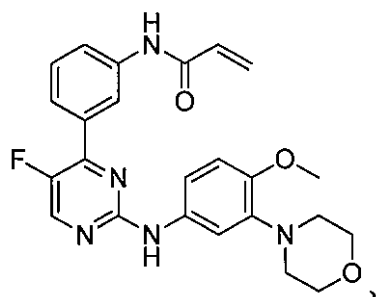
30

40

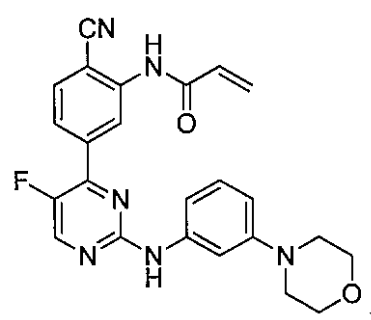
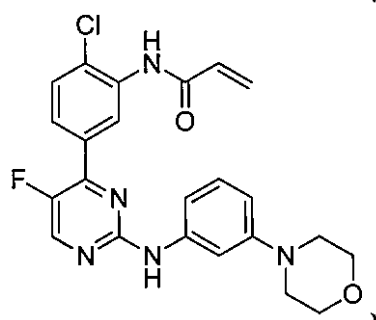
【化 9 5 - 2】



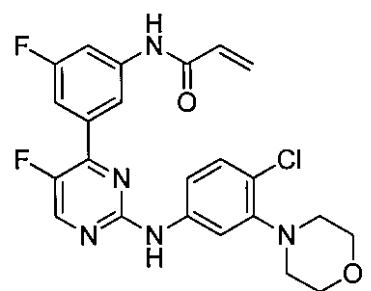
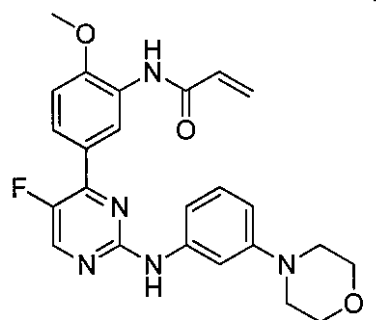
10



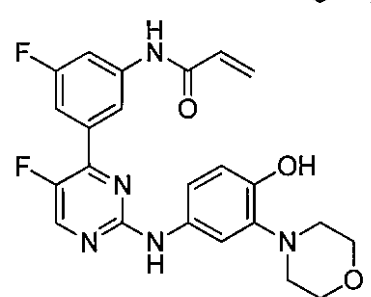
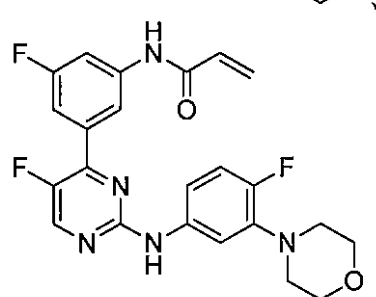
20



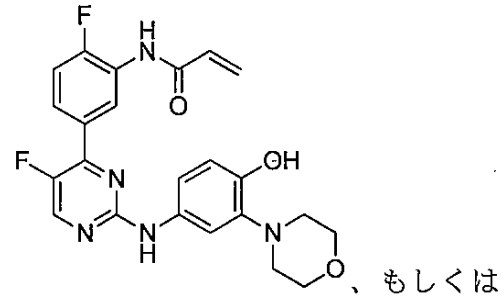
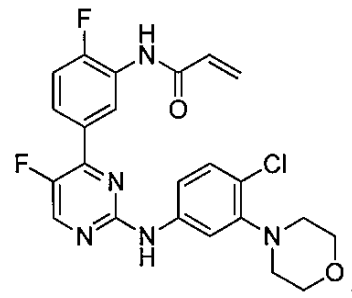
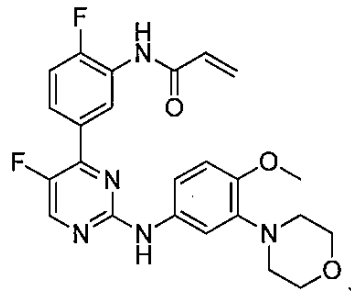
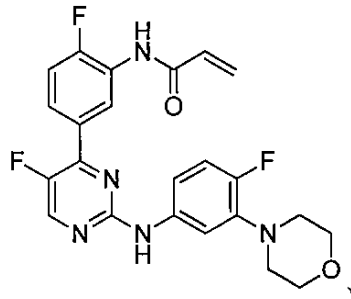
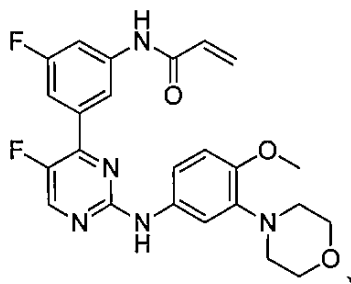
30



40



【化 9 5 - 3】



10

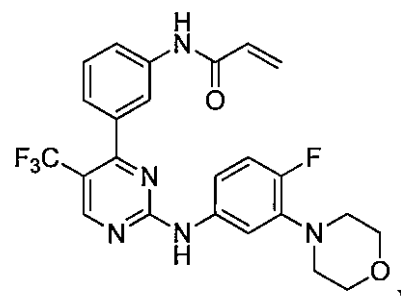
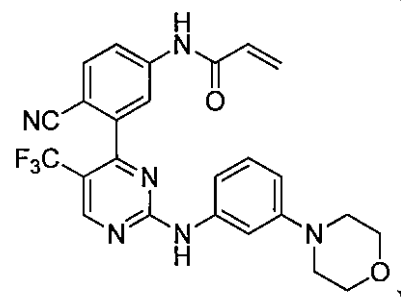
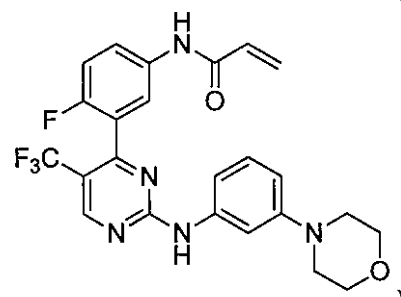
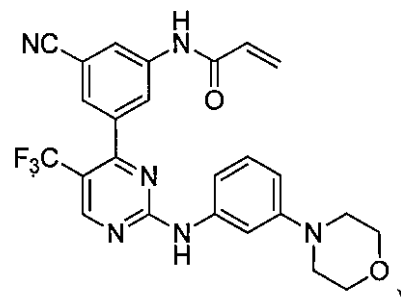
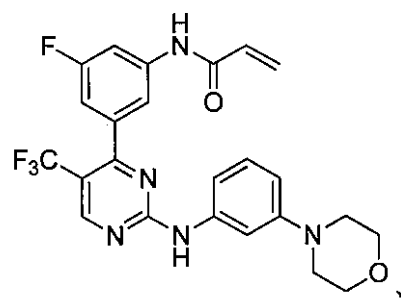
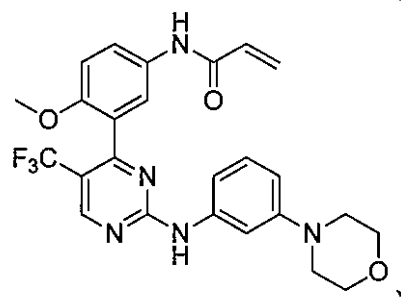
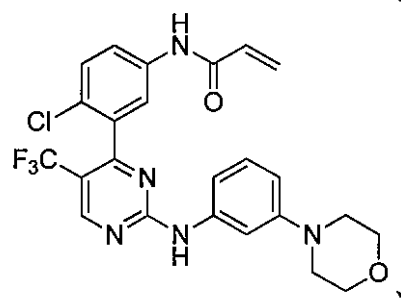
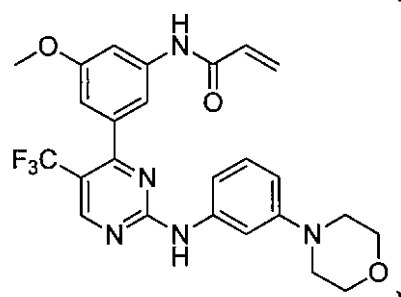
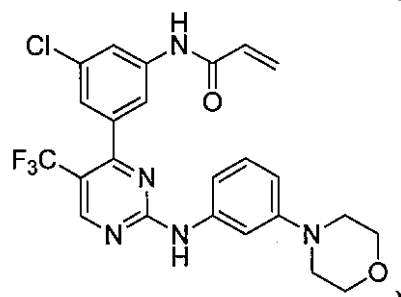
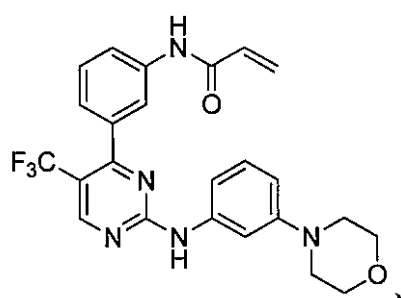
20

またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【 0 2 8 1】

1つの態様では、化合物は、

【化 9 6 - 1】



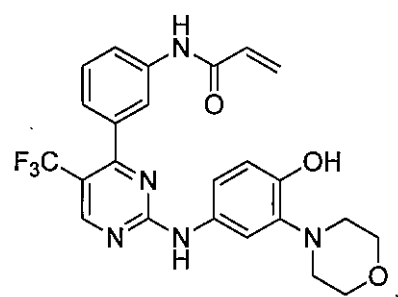
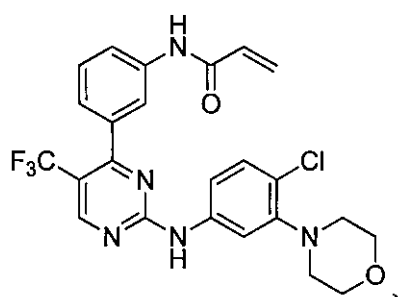
10

20

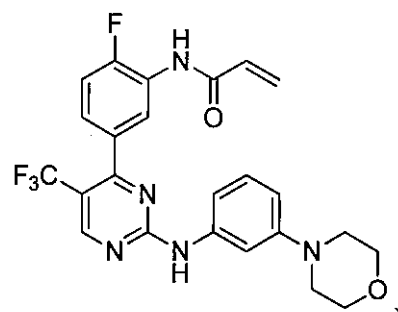
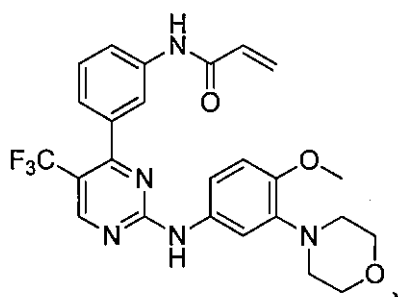
30

40

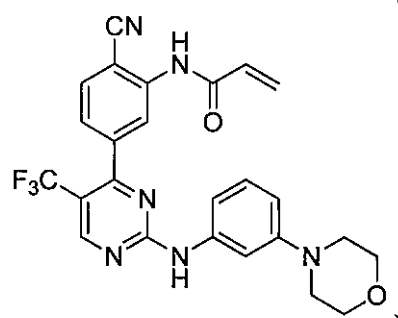
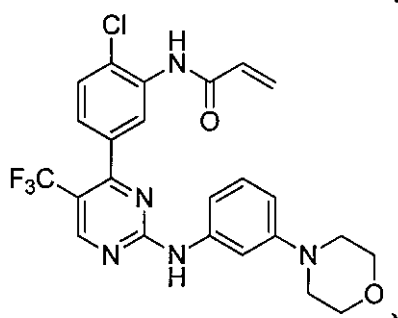
【化 9 6 - 2】



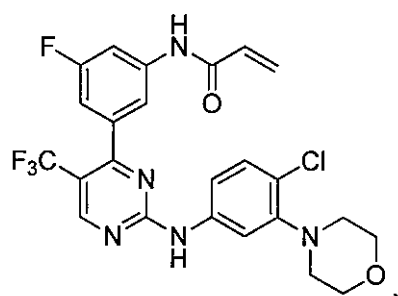
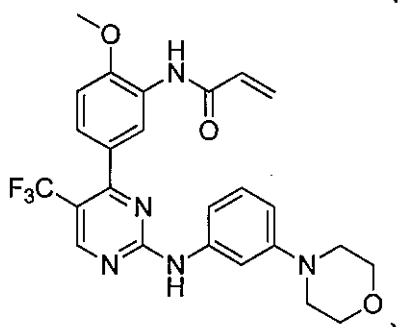
10



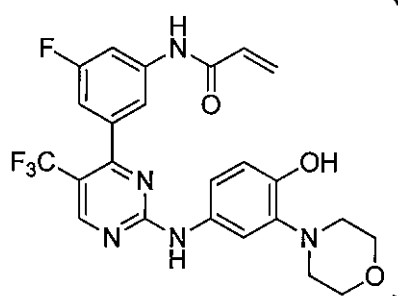
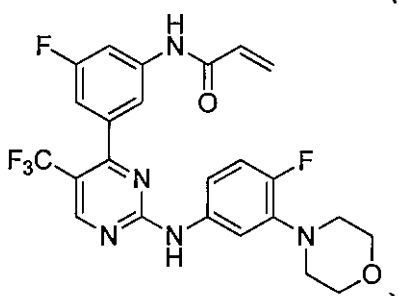
20



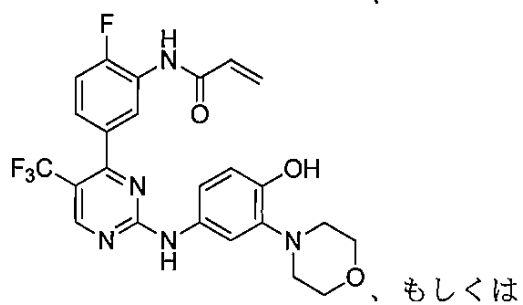
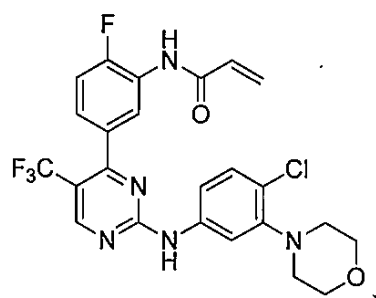
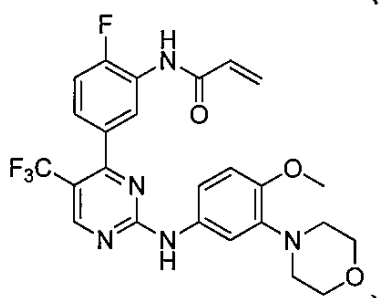
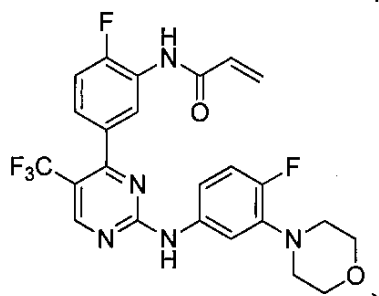
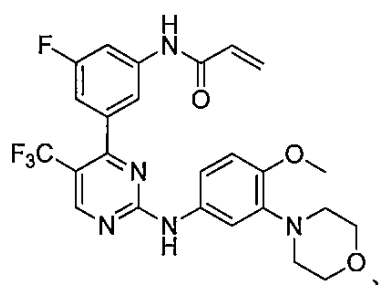
30



40



【化 9 6 - 3】



10

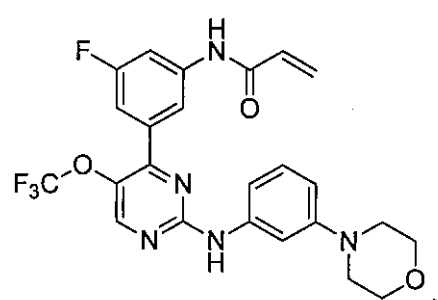
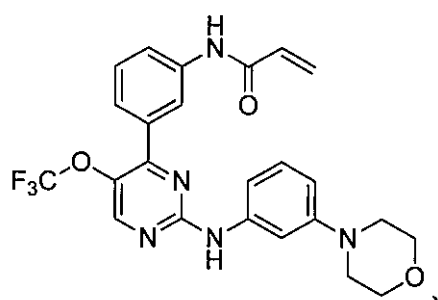
20

またはそれらのサブグループとして存在し得る。

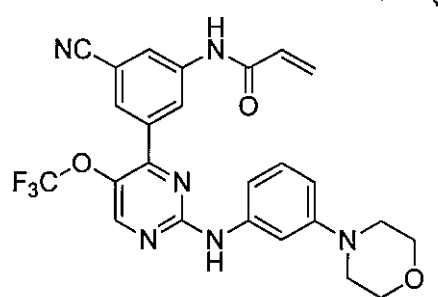
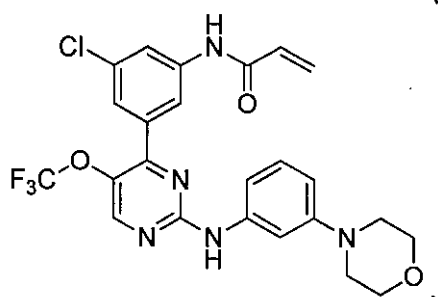
【 0 2 8 2】

1つの態様では、化合物は、

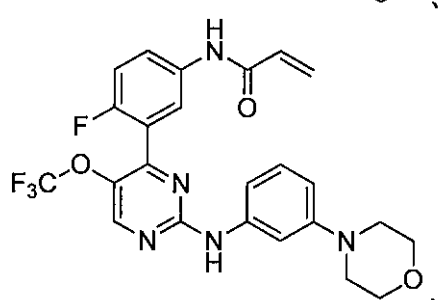
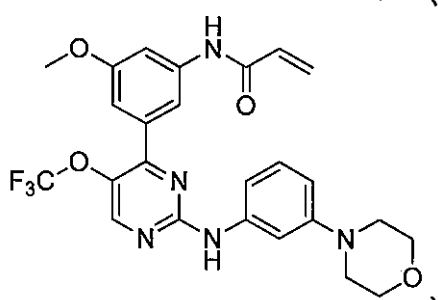
【化 9 7 - 1】



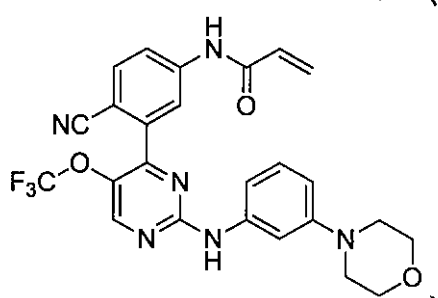
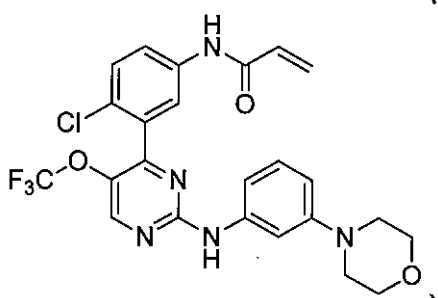
10



20

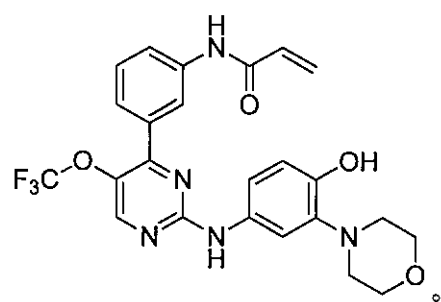
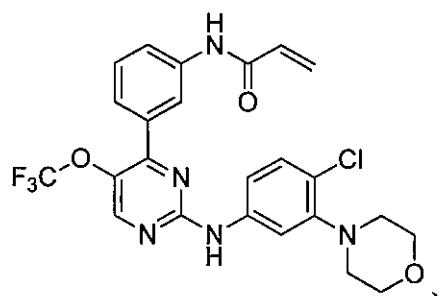


30

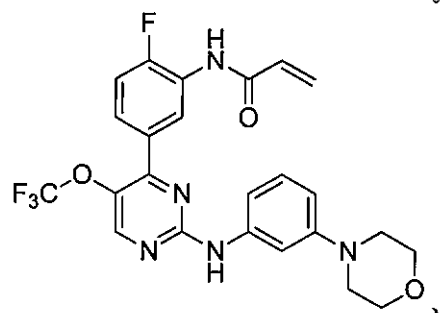
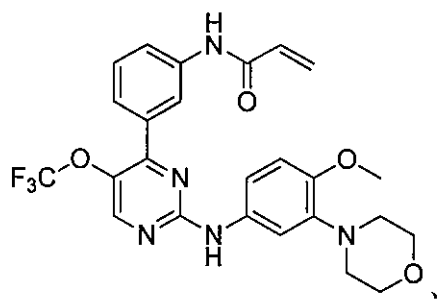


40

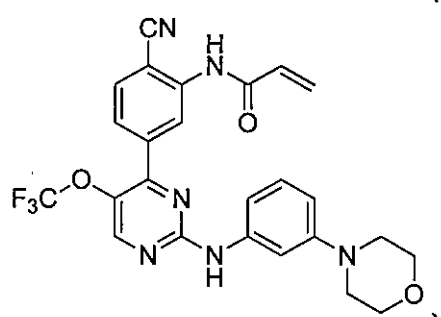
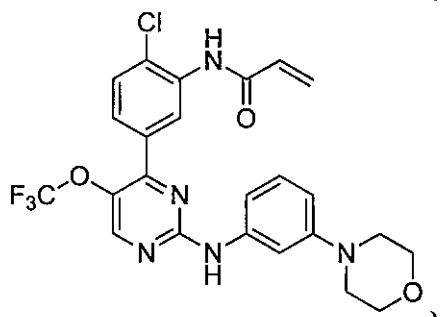
【化 9 7 - 2】



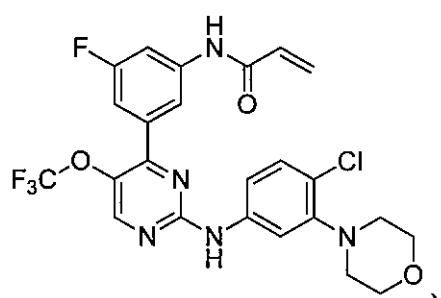
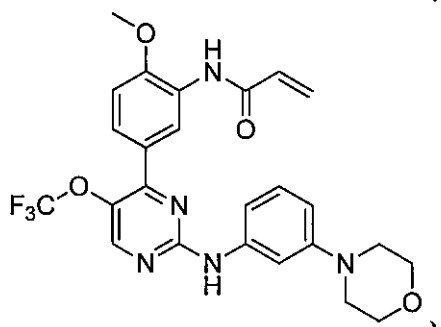
10



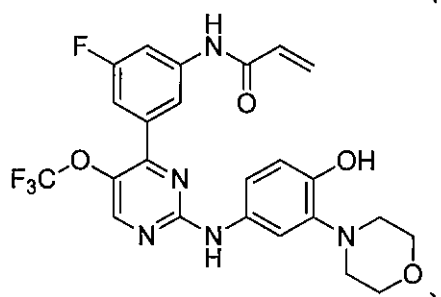
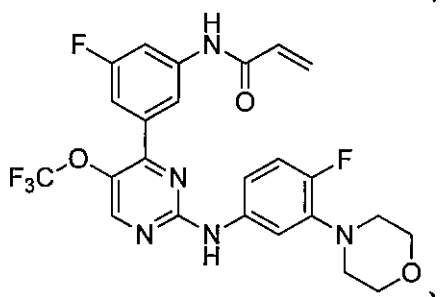
20



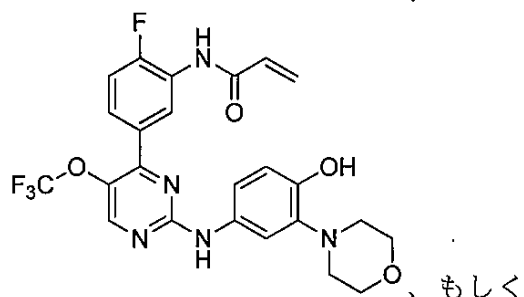
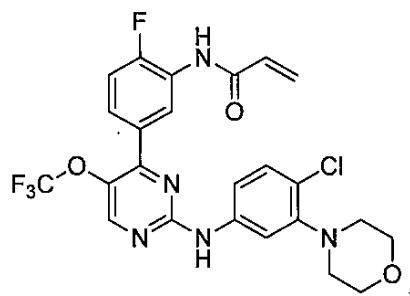
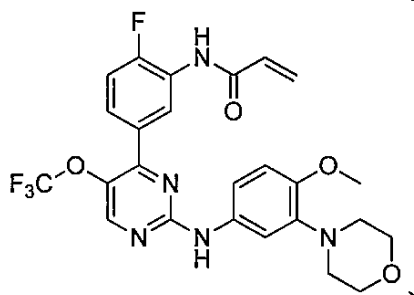
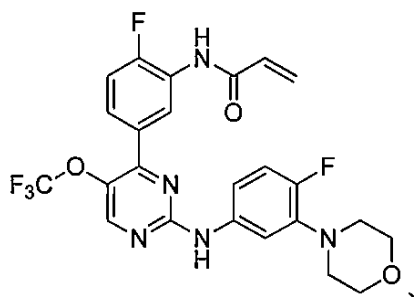
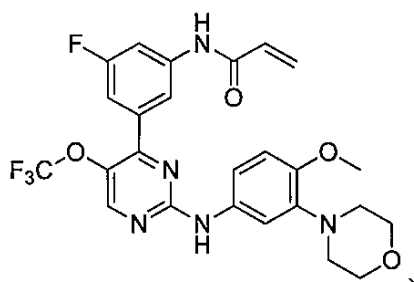
30



40



【化 9 7 - 3】



は

またはそれらのサブグループとして存在し得る。

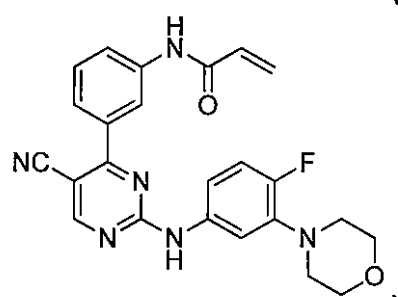
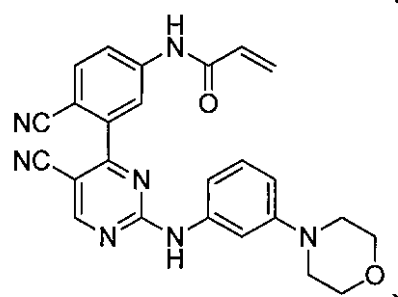
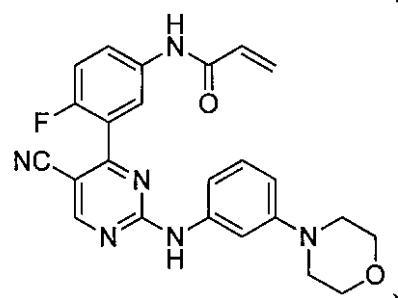
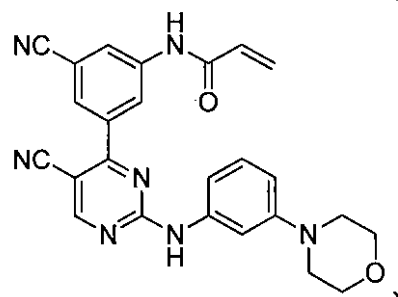
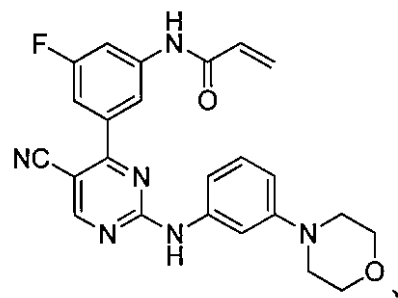
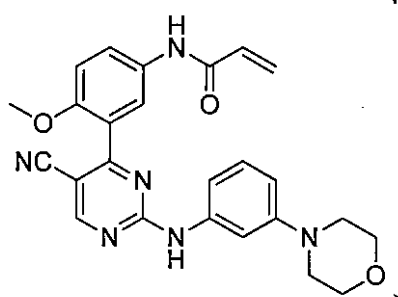
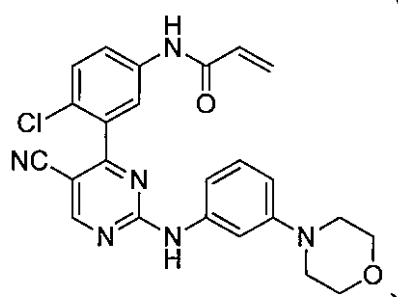
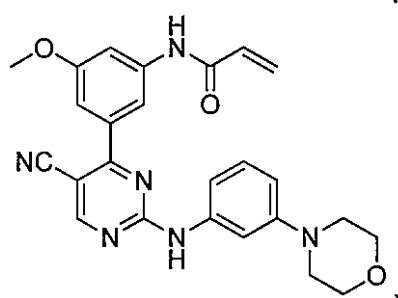
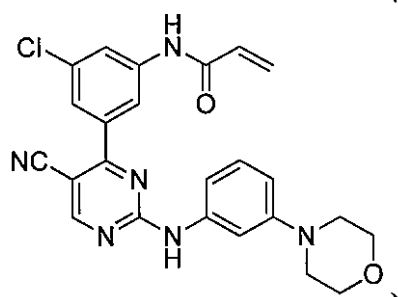
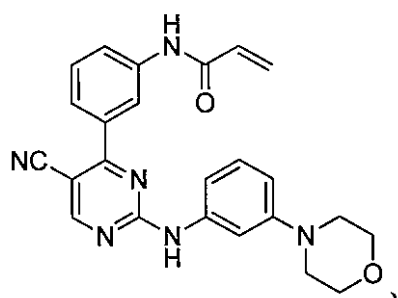
【 0 2 8 3】

1つの態様では、化合物は、

10

20

【化 9 8 - 1】



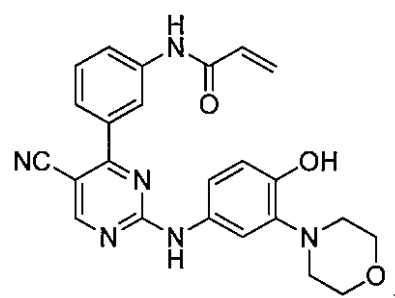
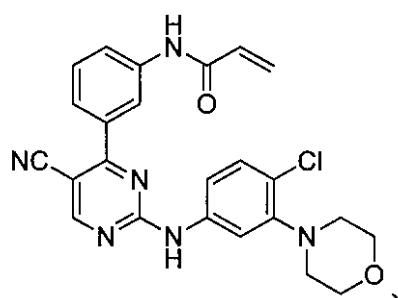
10

20

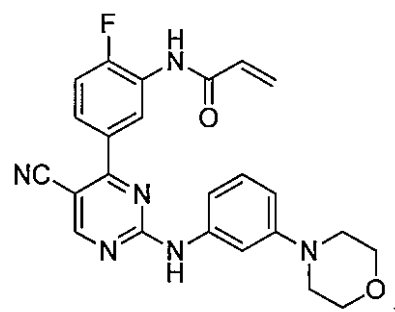
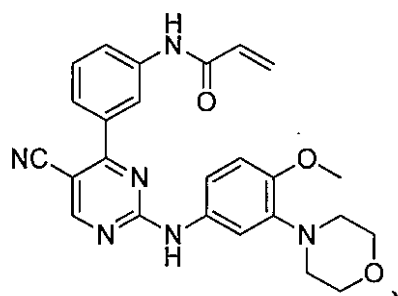
30

40

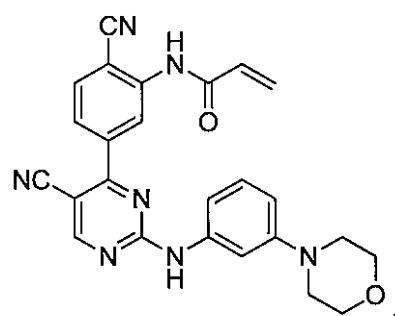
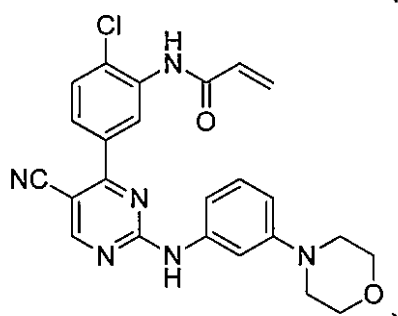
【化 9 8 - 2】



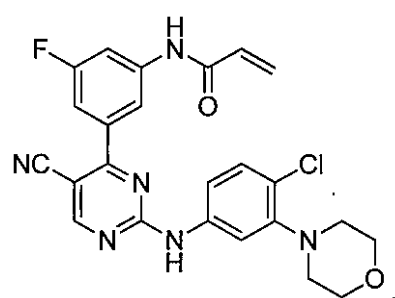
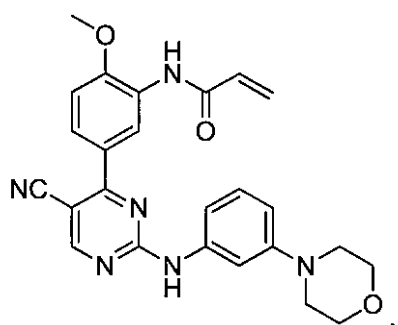
10



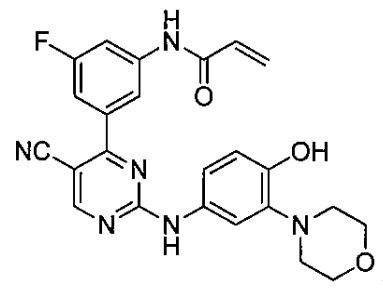
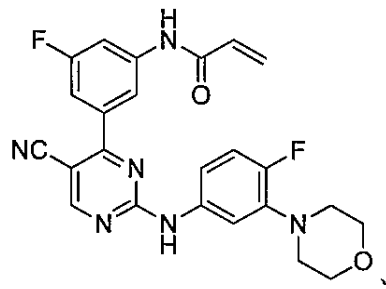
20



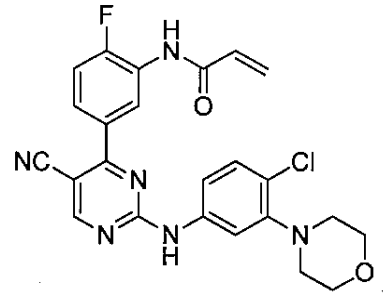
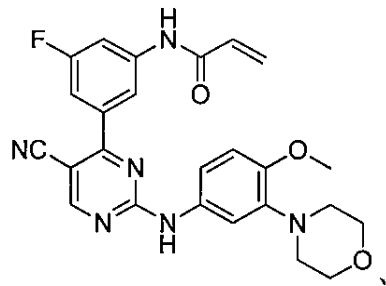
30



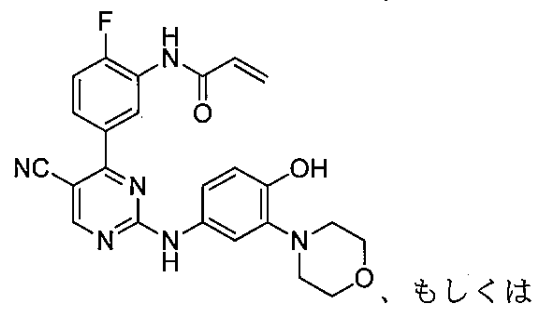
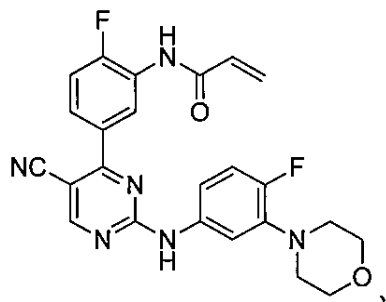
【化 9 8 - 3】



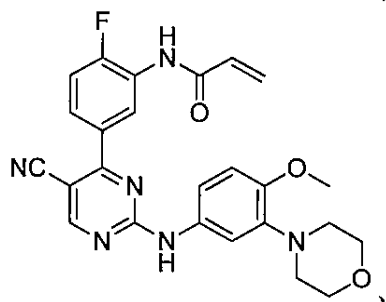
10



20



30

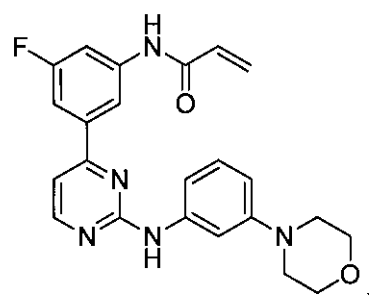
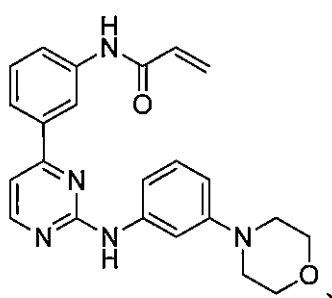


またはそれらのサブグループとして存在し得る。

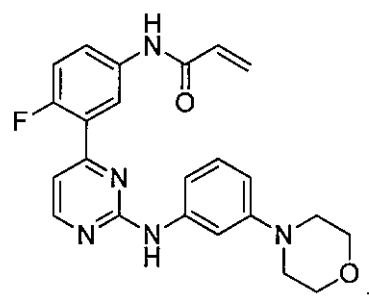
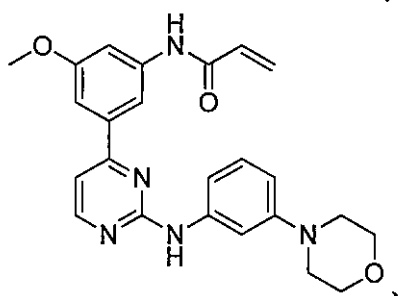
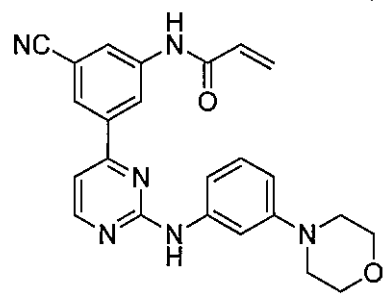
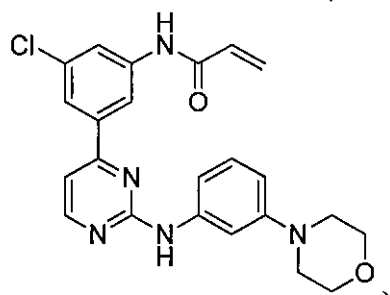
【 0 2 8 4】

1つの態様では、化合物は、

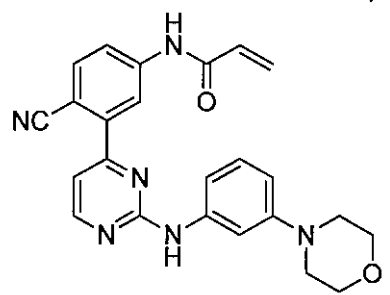
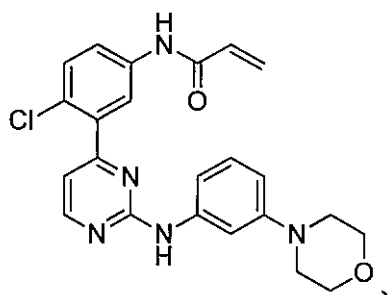
【化 9 9 - 1】



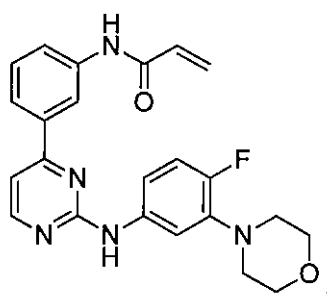
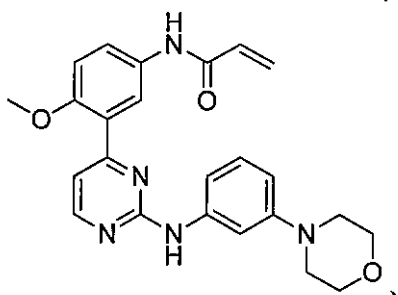
10



20

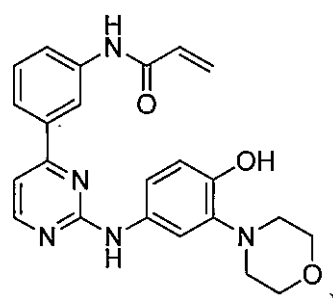
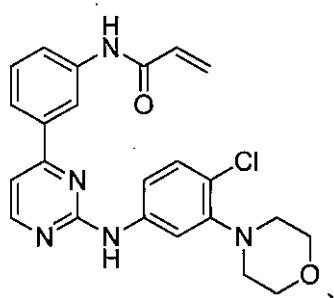


30

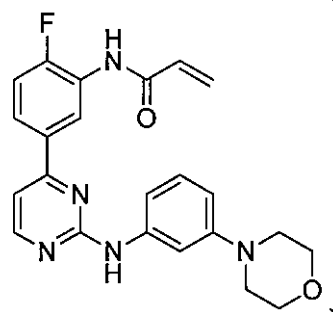
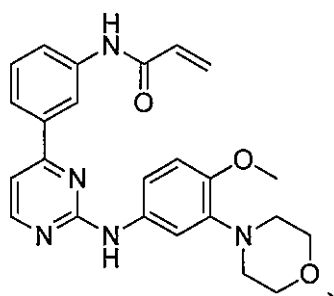


40

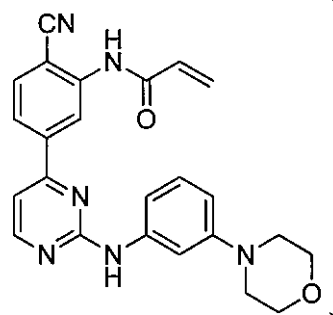
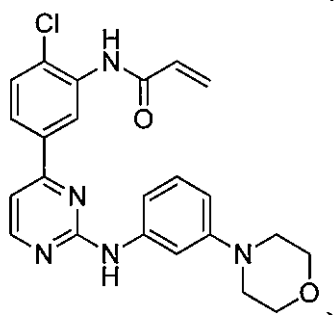
【化 9 9 - 2】



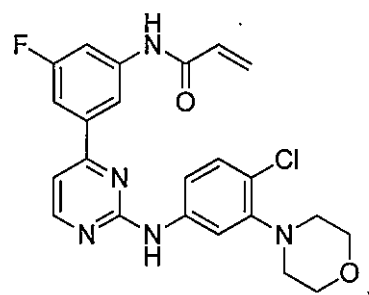
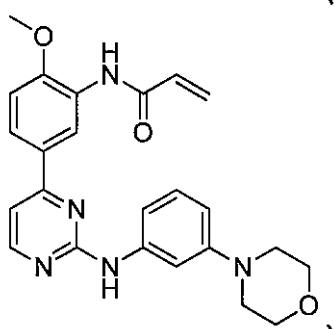
10



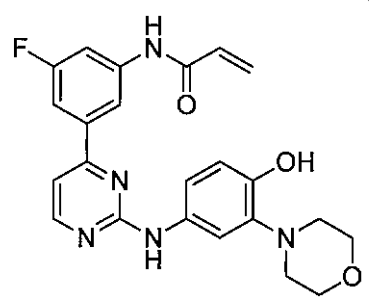
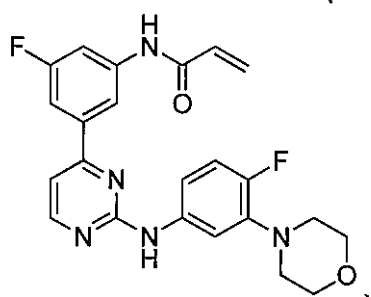
20



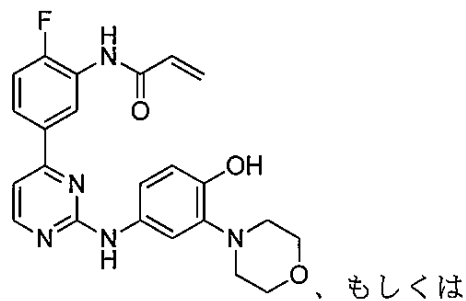
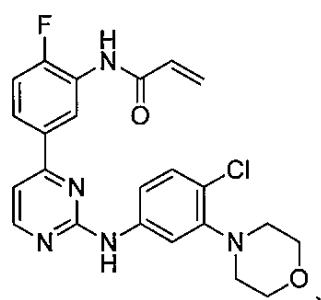
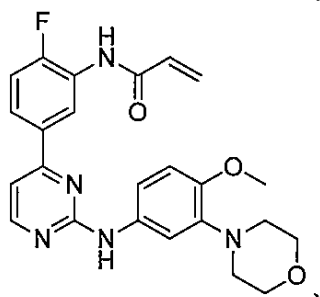
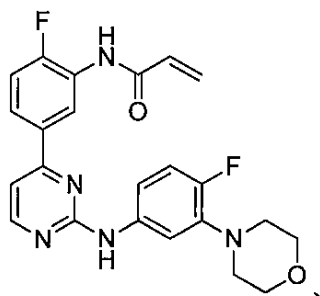
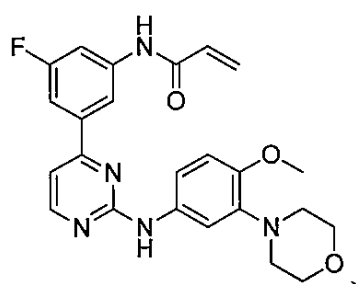
30



40



【化 9 9 - 3】



10

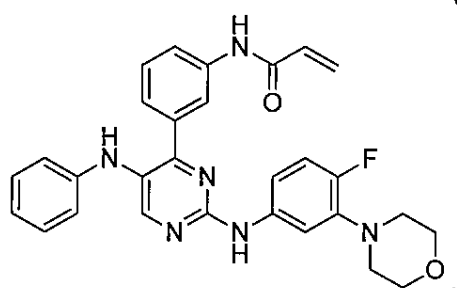
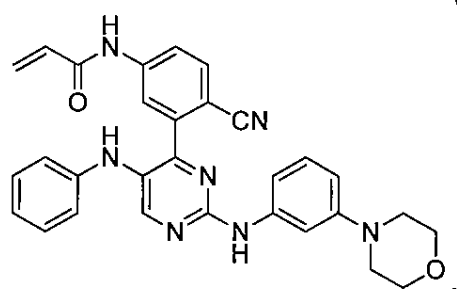
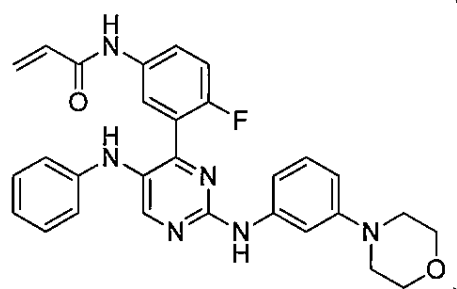
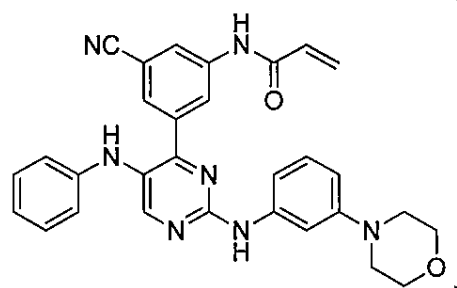
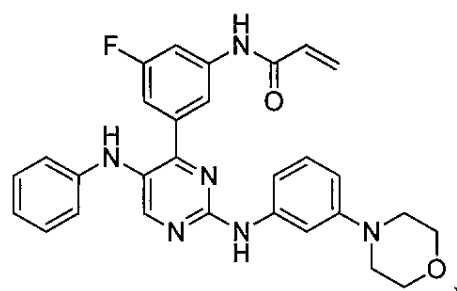
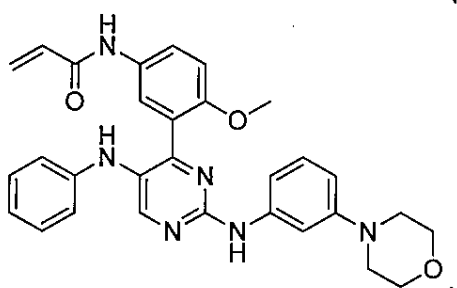
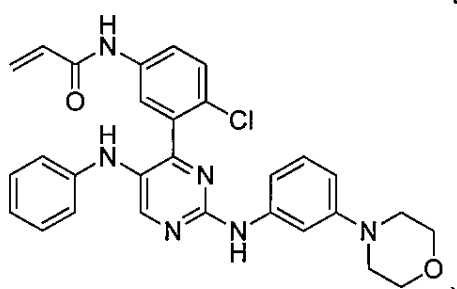
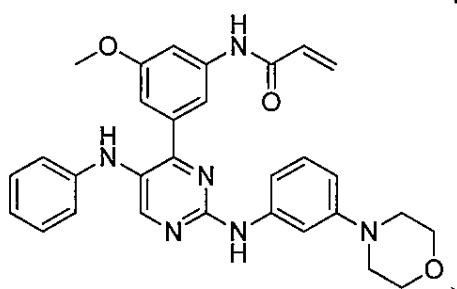
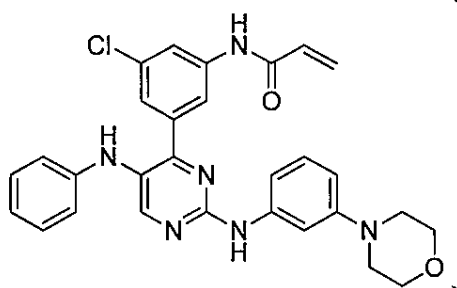
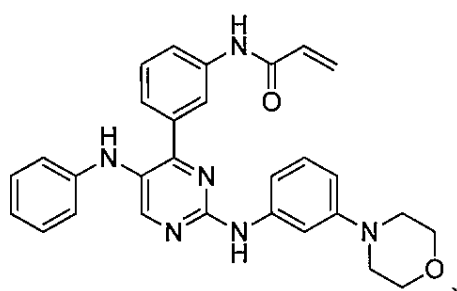
20

またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【 0 2 8 5】

1つの態様では、化合物は、

【化 1 0 0 - 1】



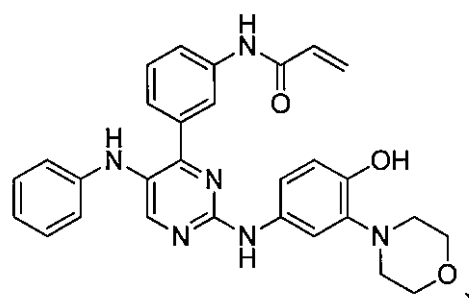
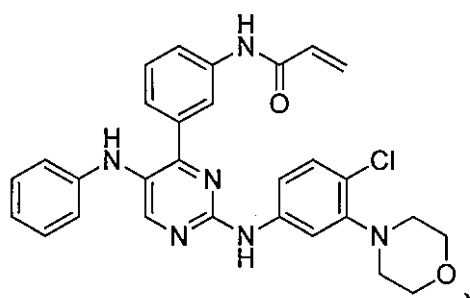
10

20

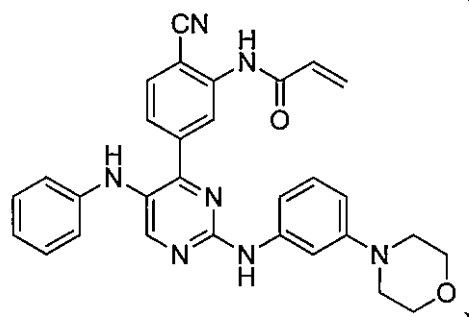
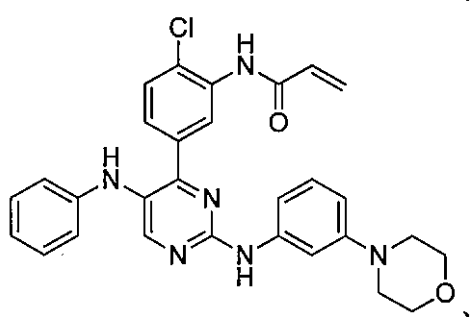
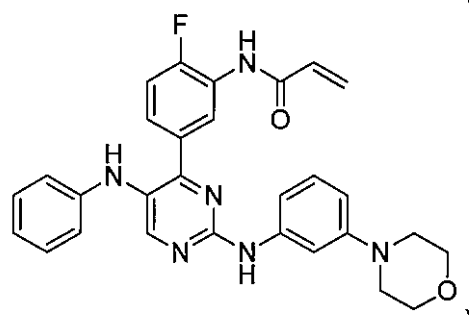
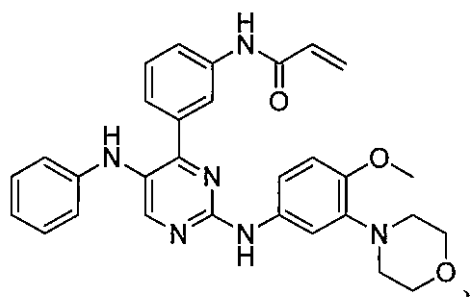
30

40

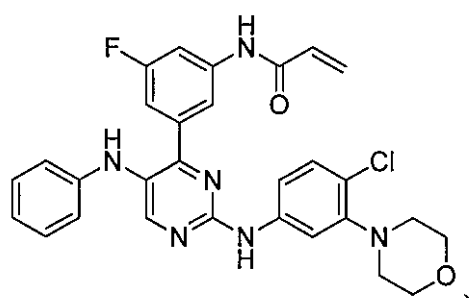
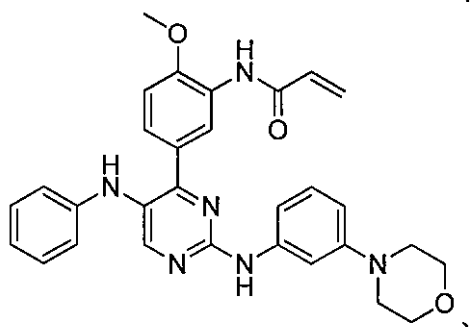
【化 1 0 0 - 2】



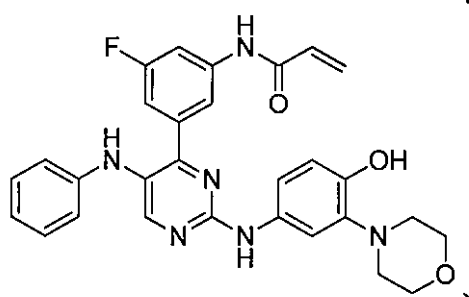
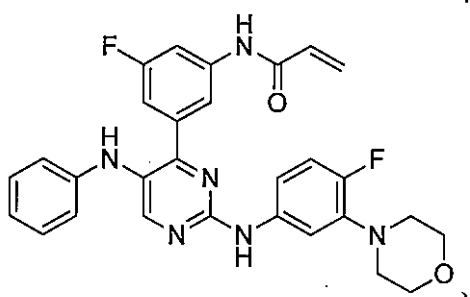
10



20

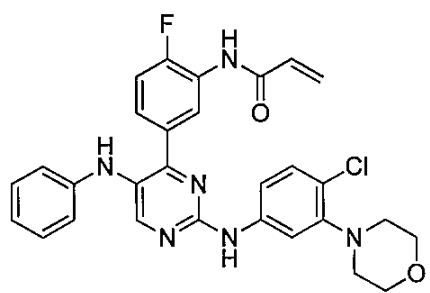
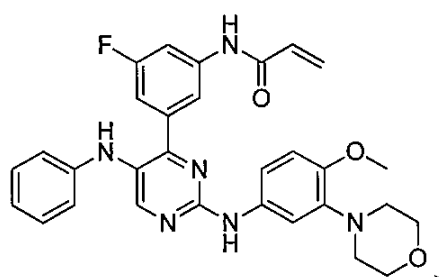


30

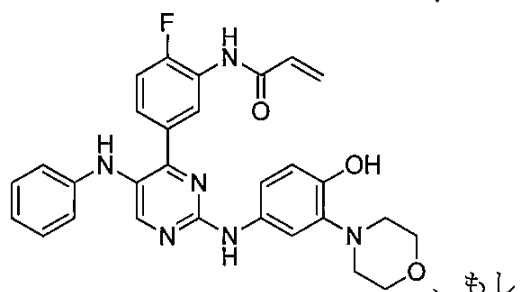
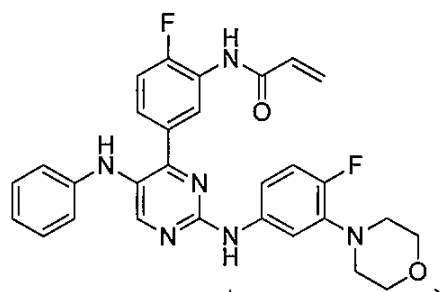


40

【化 1 0 0 - 3】

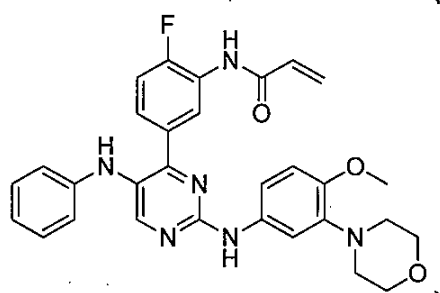


10



くは

20

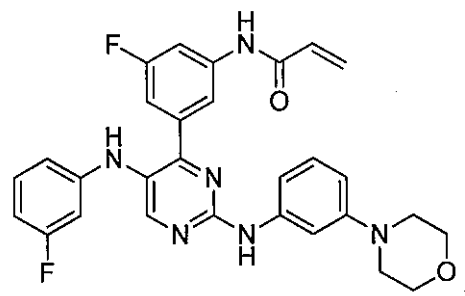
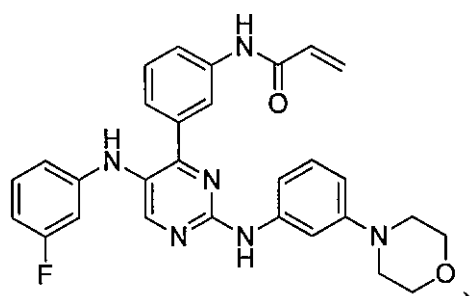


またはそれらのサブグループとして存在し得る。

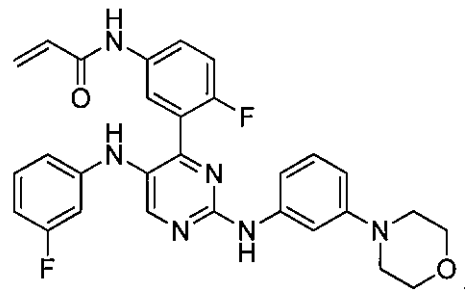
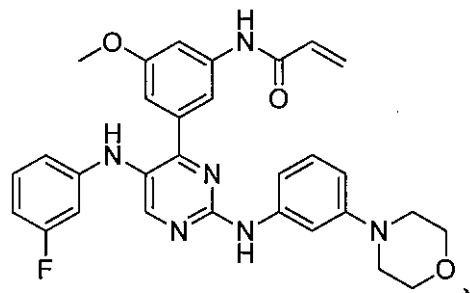
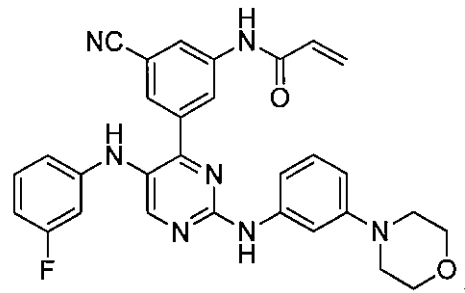
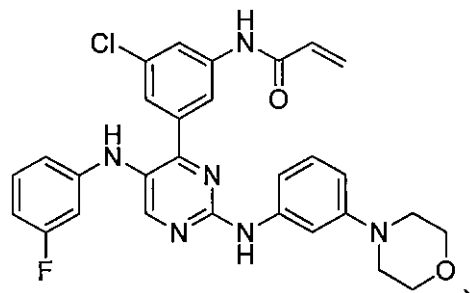
【 0 2 8 6】

1つの態様では、化合物は、

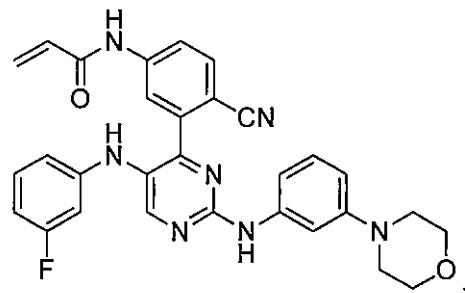
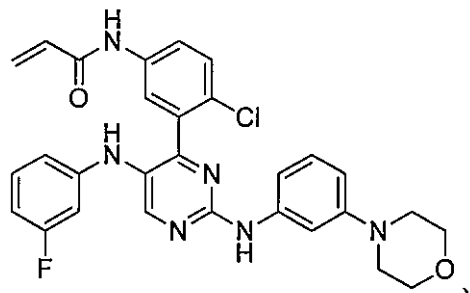
【化 1 0 1 - 1】



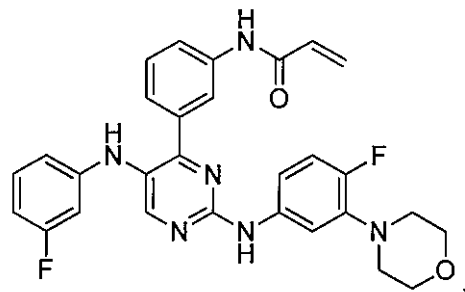
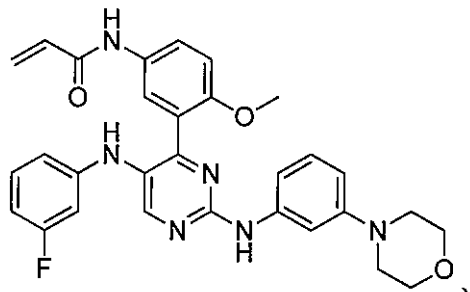
10



20

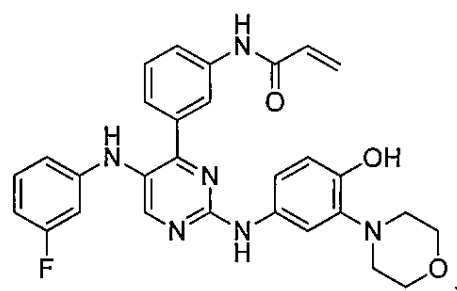
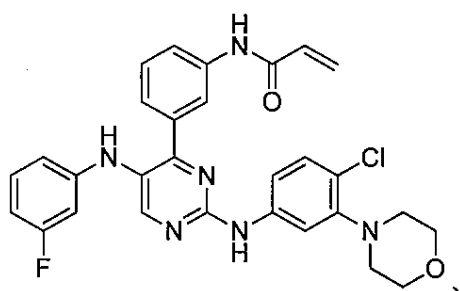


30

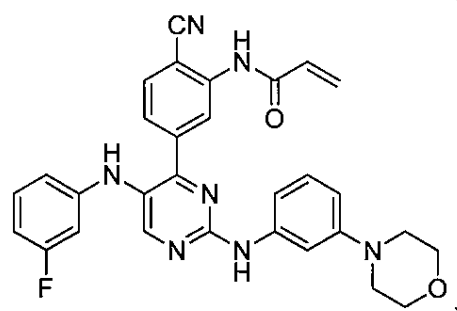
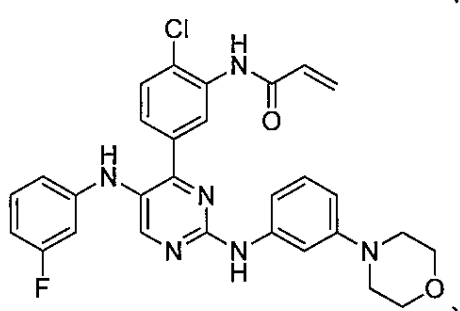
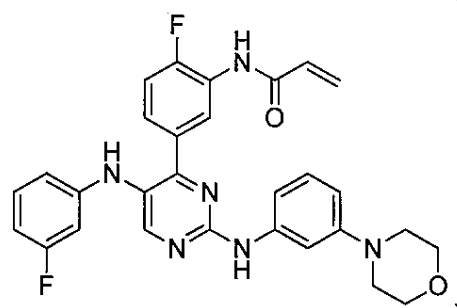
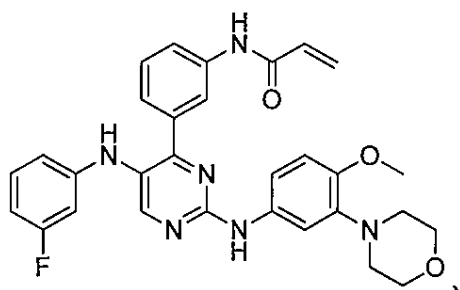


40

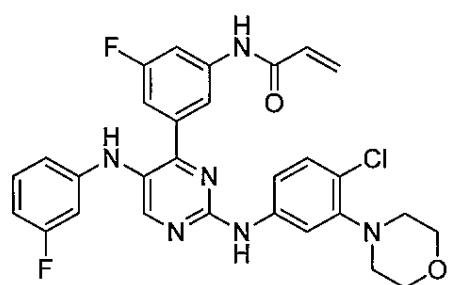
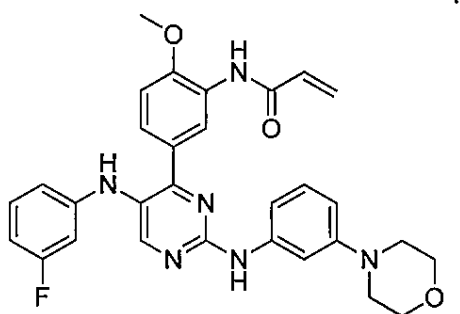
【化 1 0 1 - 2】



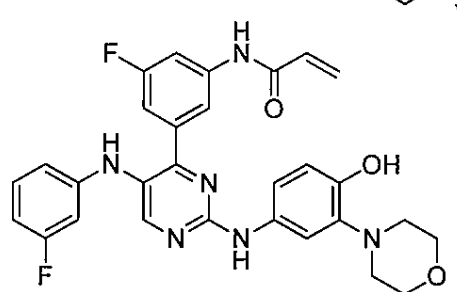
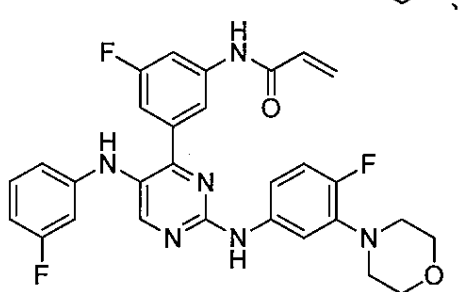
10



20

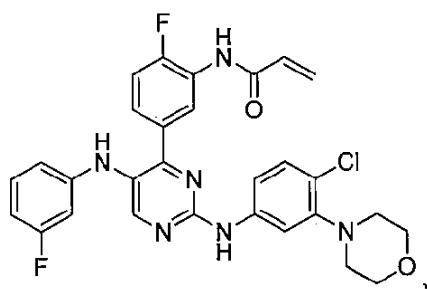
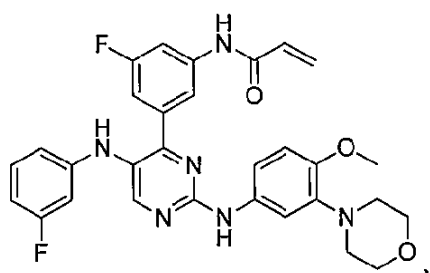


30

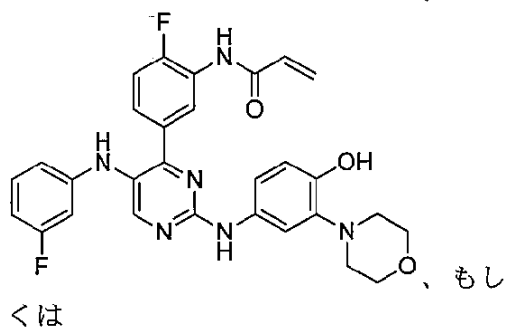
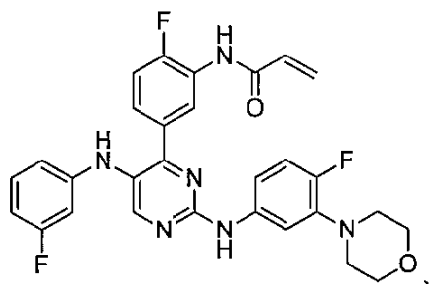


40

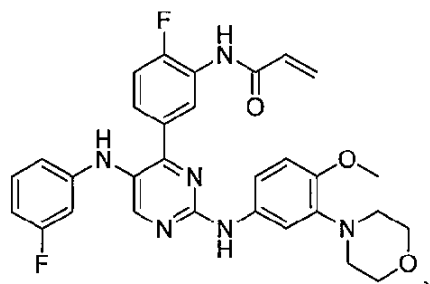
【化 1 0 1 - 3】



10



20

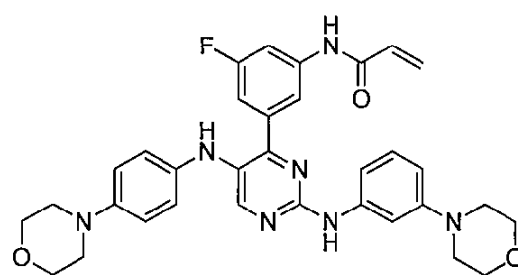
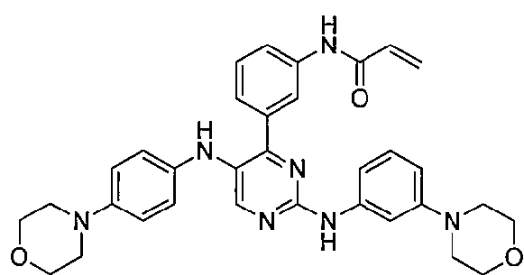


またはそれらのサブグループとして存在し得る。

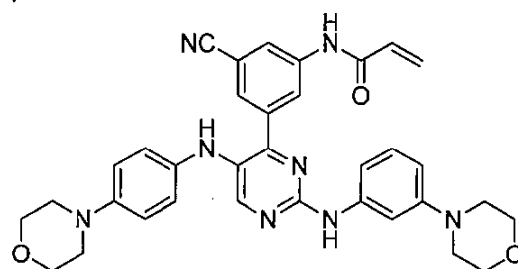
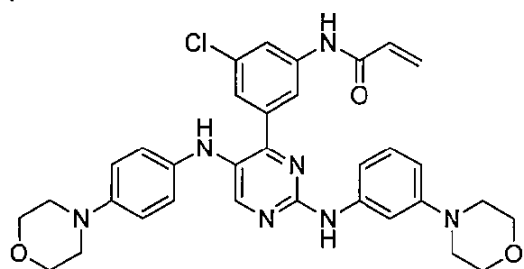
【 0 2 8 7】

1つの態様では、化合物は、

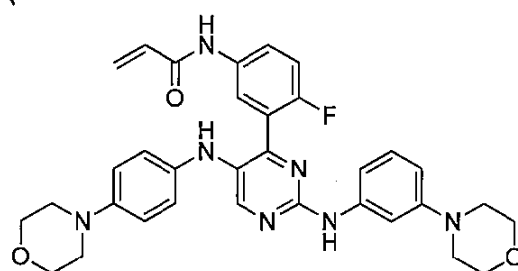
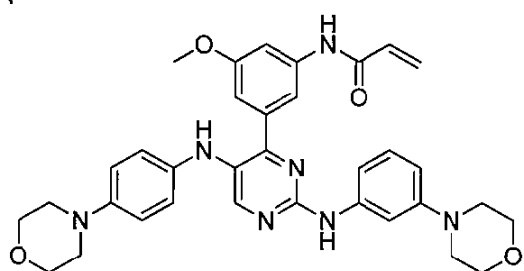
【化 1 0 2 - 1】



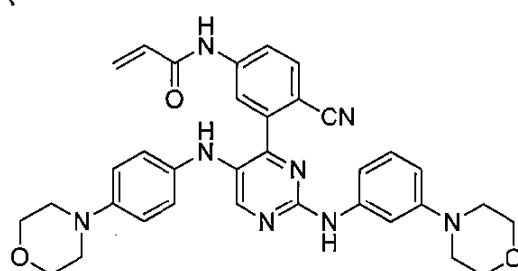
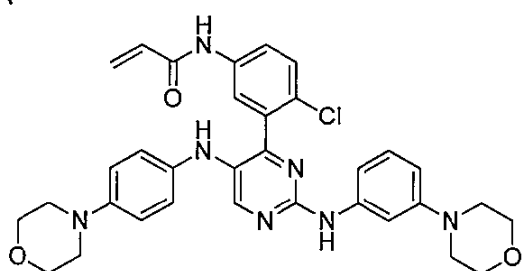
10



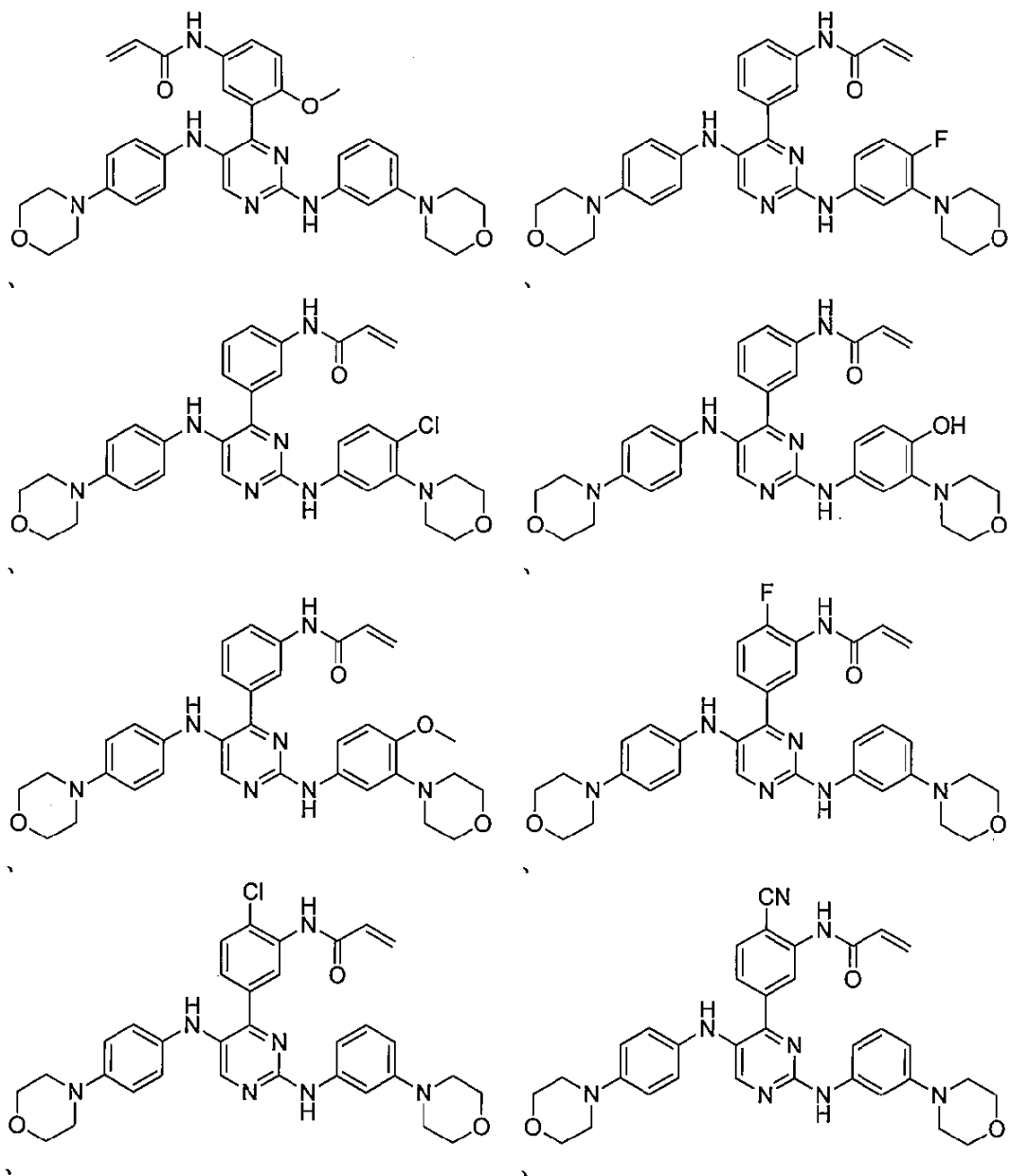
20



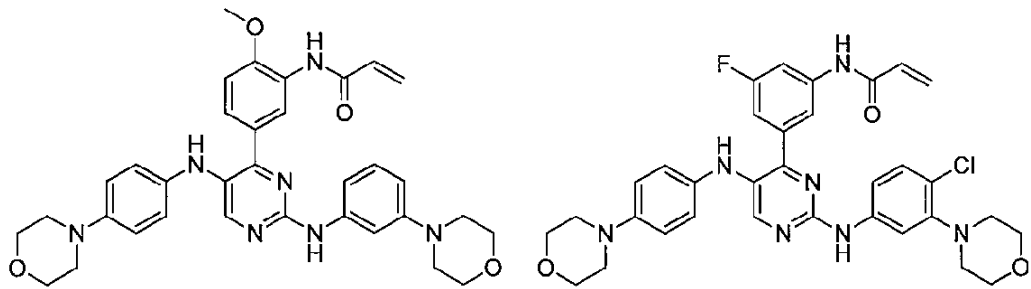
30



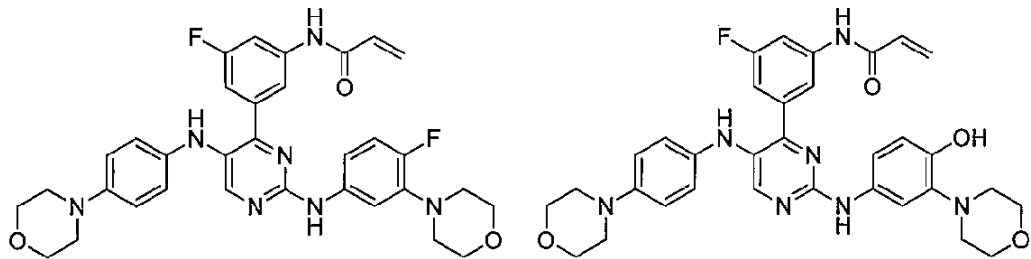
【化 1 0 2 - 2】



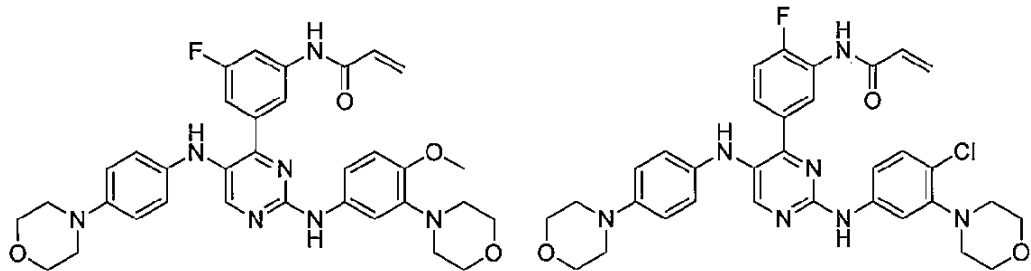
【化 1 0 2 - 3】



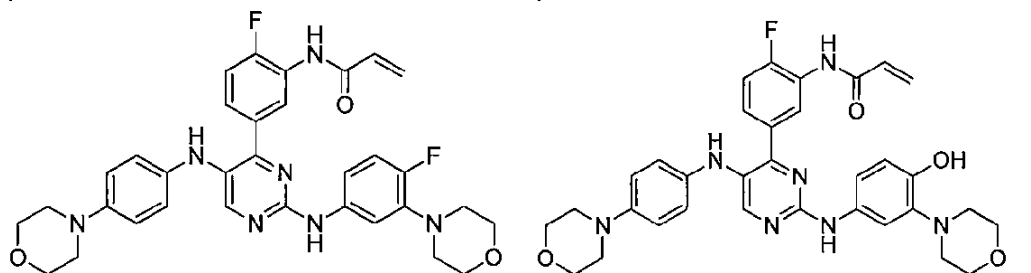
10



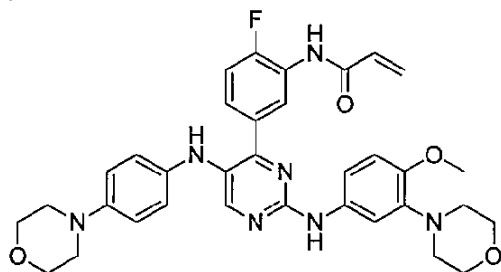
20



30



、もしくは



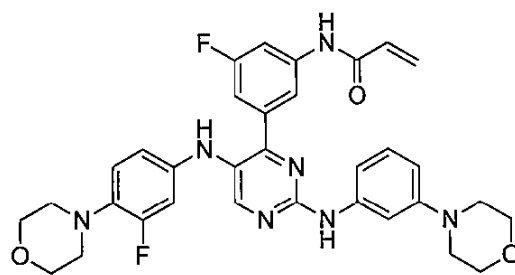
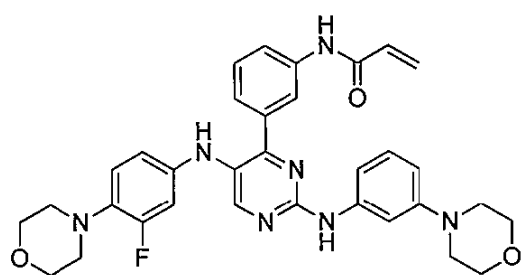
またはそれらのサブグループとして存在し得る。

40

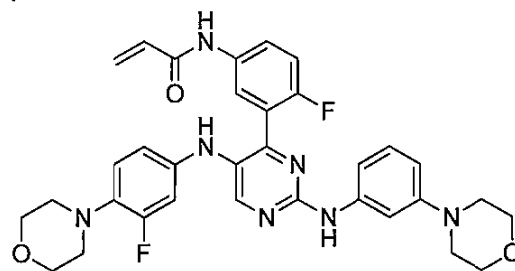
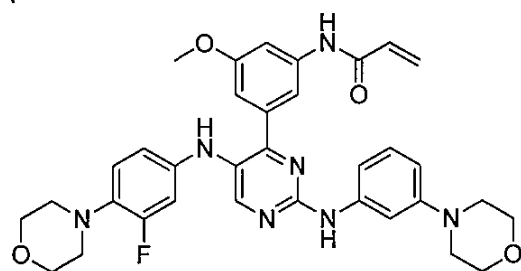
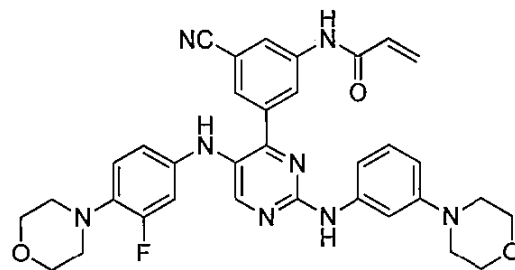
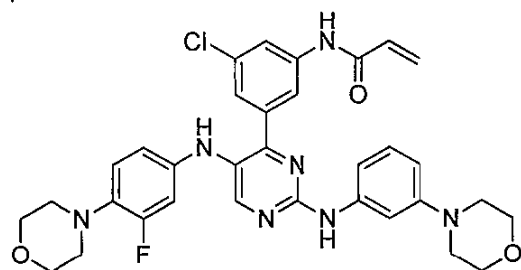
【 0 2 8 8】

1つの態様では、化合物は、

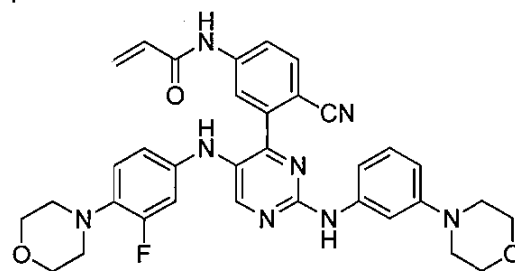
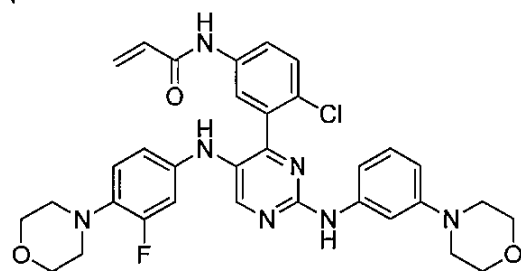
【化 1 0 3 - 1】



10

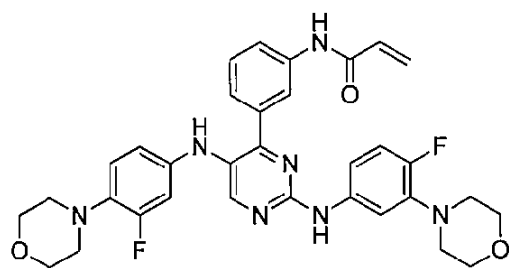


20

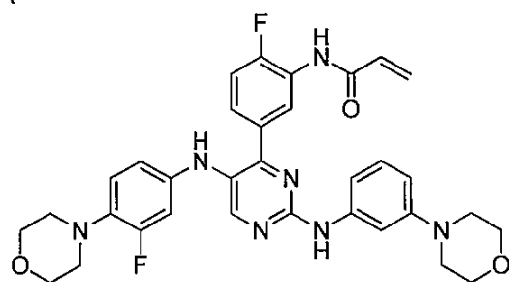
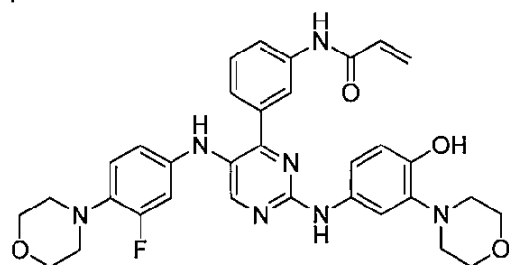


30

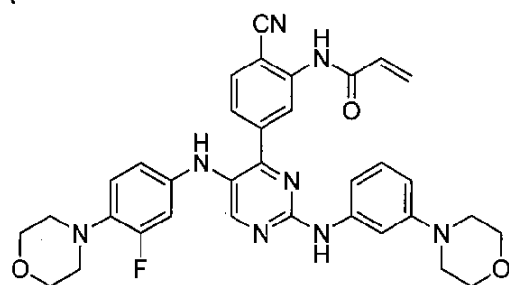
【化 1 0 3 - 2 】



10

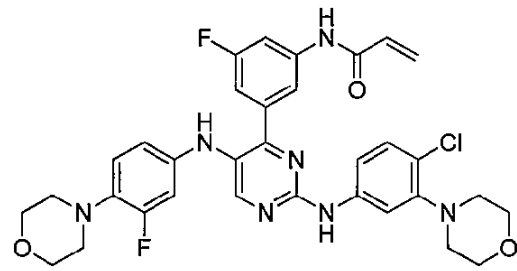
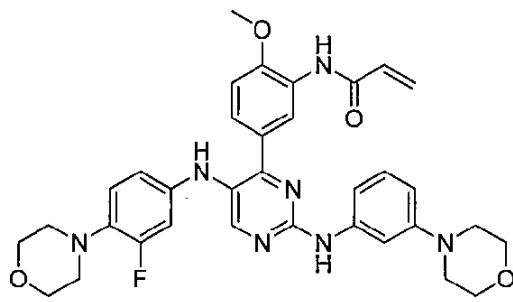


20

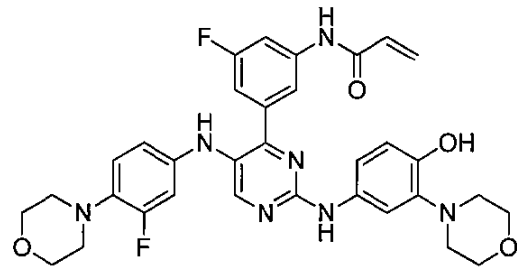
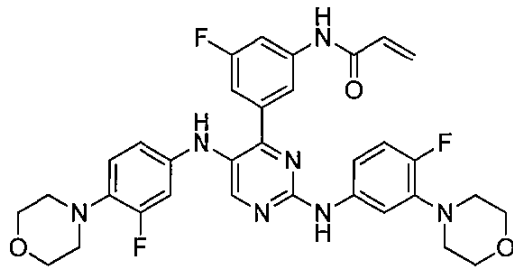


30

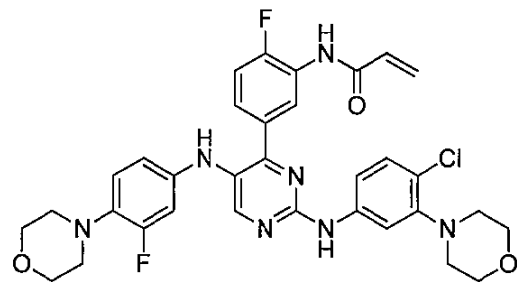
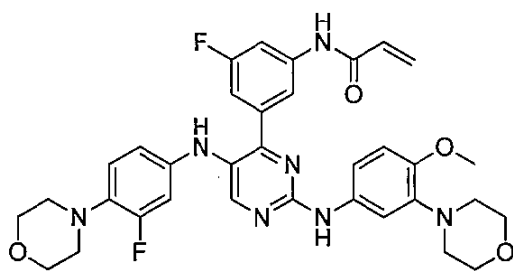
【化 1 0 3 - 3】



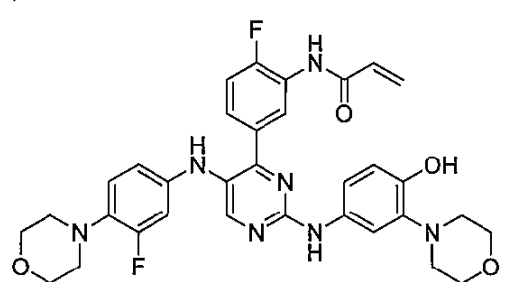
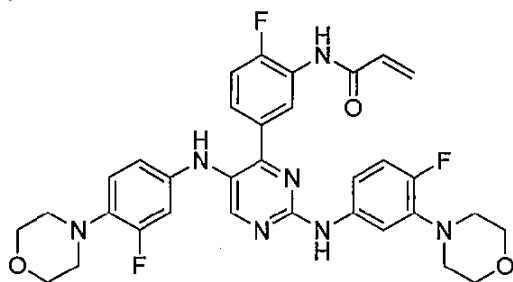
10



20

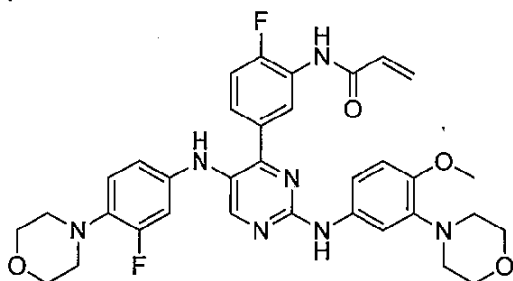


30



、もしくは

40

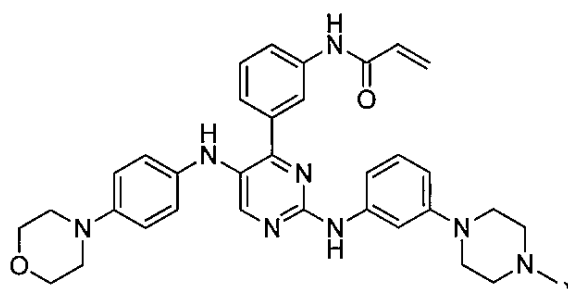
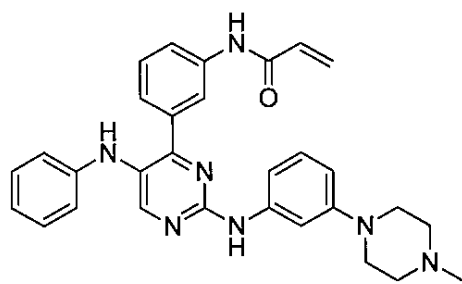


またはそれらのサブグループとして存在し得る。

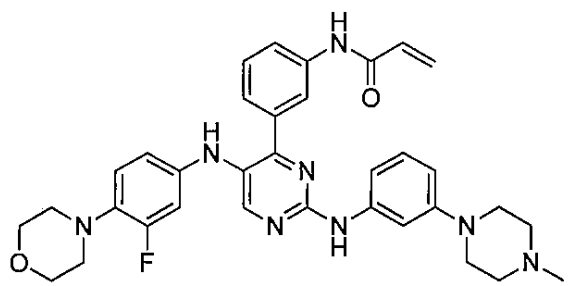
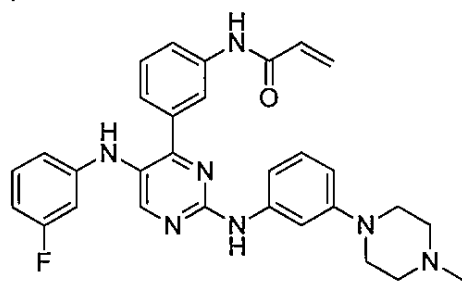
【 0 2 8 9】

1つの態様では、化合物は、

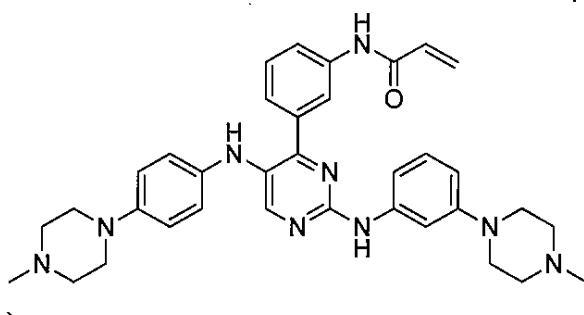
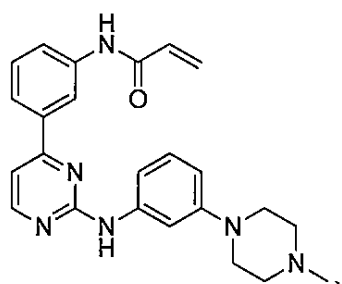
【化 1 0 4 - 1】



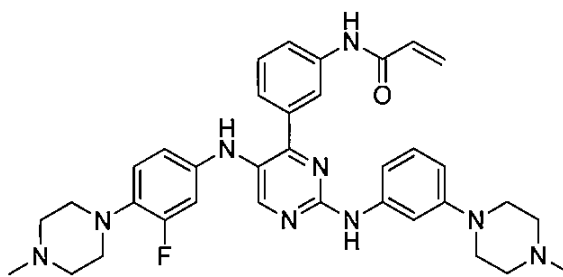
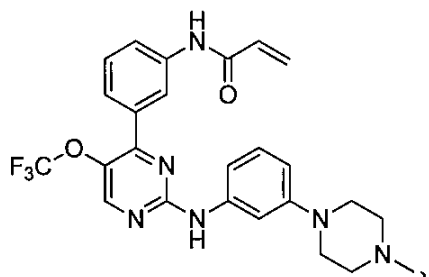
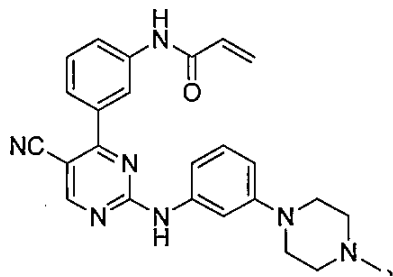
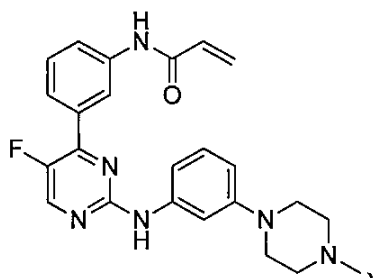
10



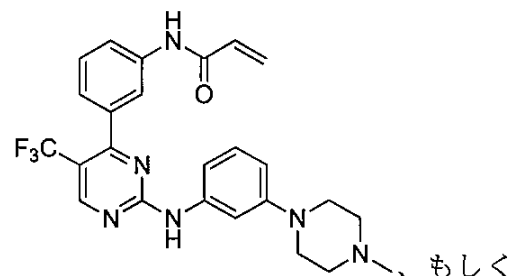
20



【化 1 0 4 - 2】



10



は

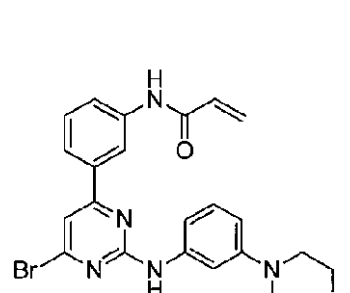
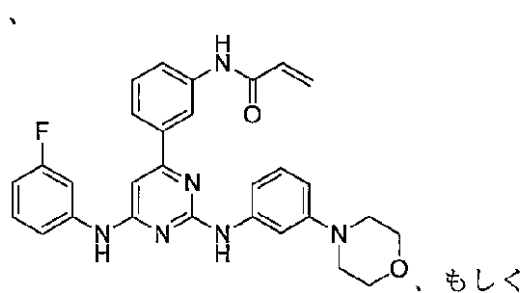
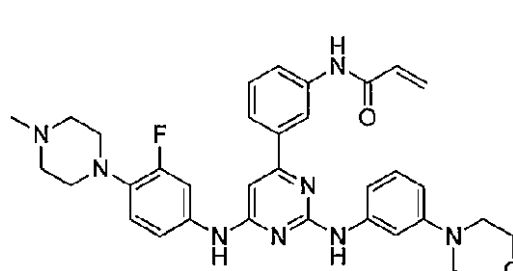
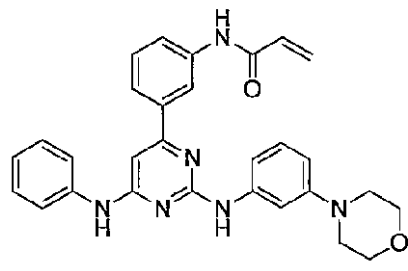
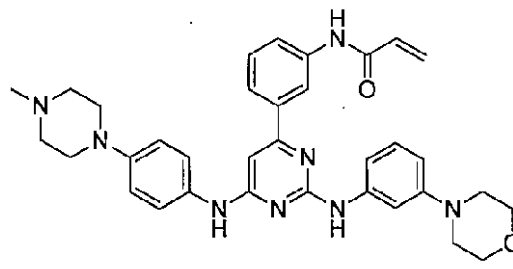
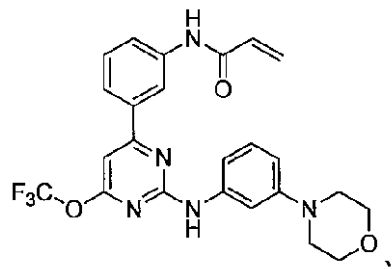
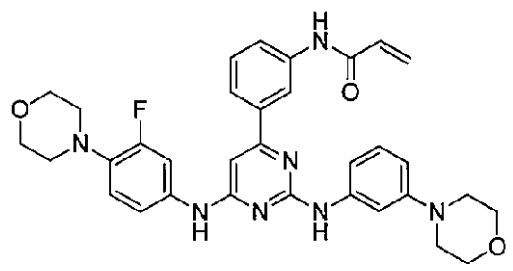
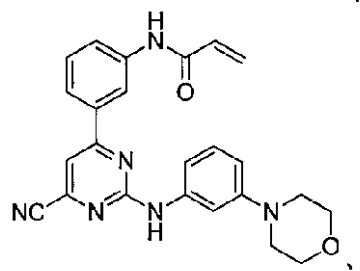
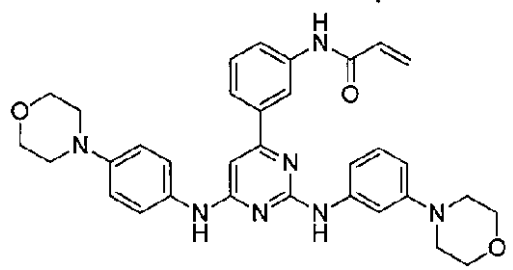
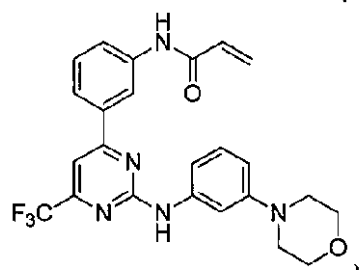
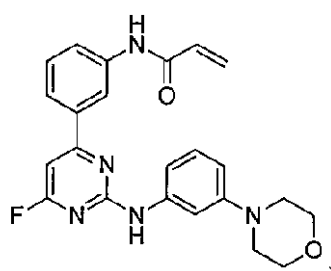
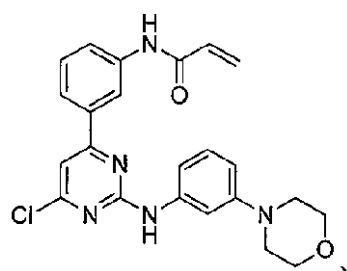
20

またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【 0 2 9 0】

1つの態様では、化合物は、

【化 1 0 5】



は
またはそれらのサブグループとして存在
し得る。

【 0 2 9 1】

10

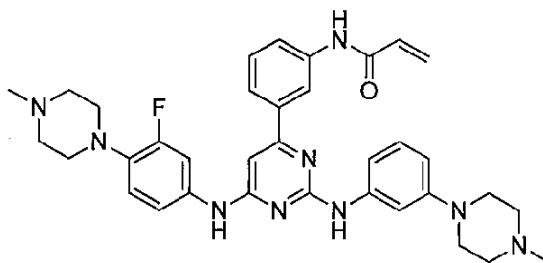
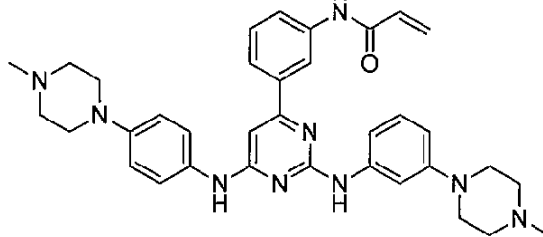
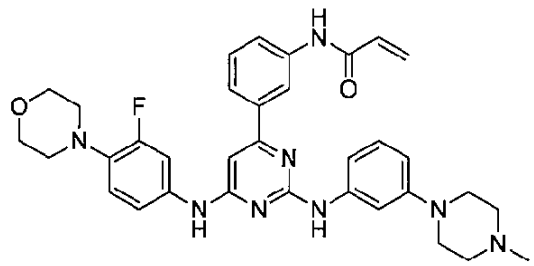
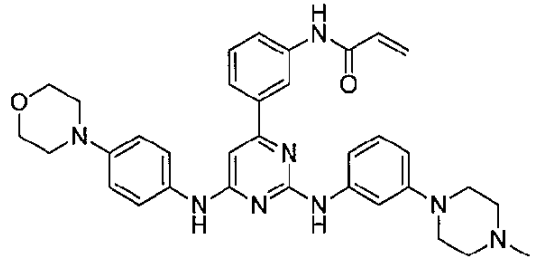
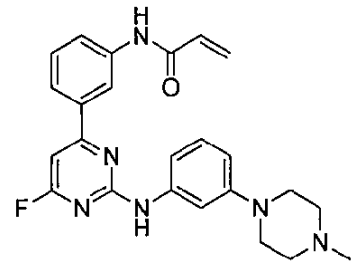
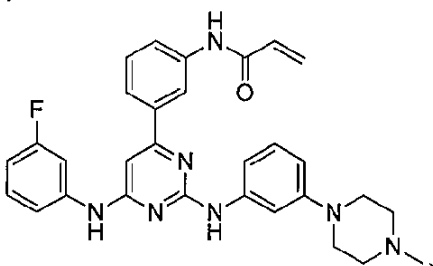
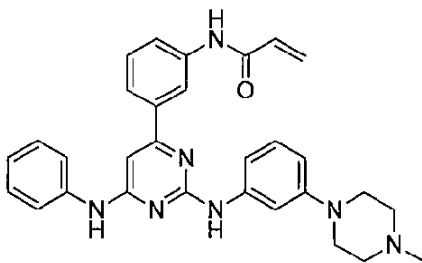
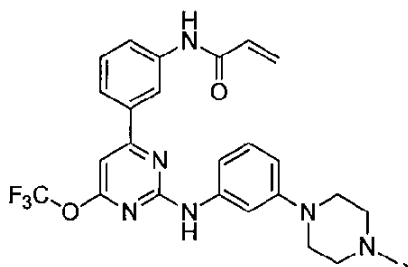
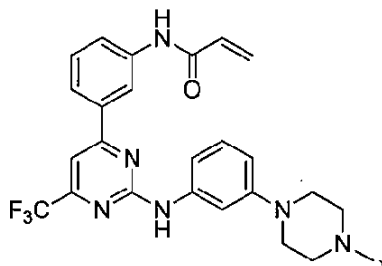
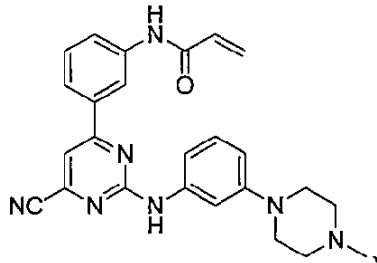
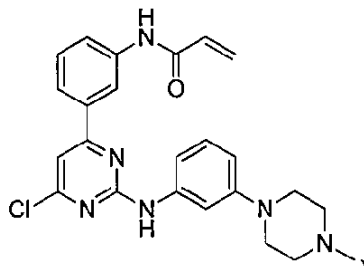
20

30

40

50

1つの態様では、化合物は、
【化106】



、もしくは

またはそれらのサブグループとして存在し得る。

【0292】

1つ以上の化合物が、開示される発明から任意に省略できることが企図される。

3. タンパク質キナーゼ活性の阻害

【0293】

本明細書で考察されるように、BTKは、B細胞の発生、活性化、シグナル伝達、および生存の重要な調節因子である（例えば、Kurosaki, T. Curr. Opin. Immunol. (2000) 12: 276 - 281およびSchaeffer, E. M. and P. L. Schwartzberg. Curr. Opin. Immunol. (2000) 12: 282 - 288を参照されたい）。さらに、B細胞受容体のシグナル伝達はまた、悪性のB細胞の生存に関連付けられており、細胞分化、活性化、増殖、および生存の重要な調節因子としての役割も果たす（R. W. Hendriks, Nat. Chem. Biol. (2011) 7: 4 - 5）。加えて、B細胞機能におけるBTKの全体的な役割を考えると、それは、B細胞活性化に関連する炎症性障害、例えばリウマチ性関節炎を標的とする治療的介入の重要な標的である。B細胞のシグナル伝達経路の側面を、図1に示す。

10

【0294】

図2に図式的に示されるように、ある種の態様では、BTKを標的とすることは、骨髄腫において治療的介入の生物学的利点を有する。例えば、特定の理論に拘束されることを望むものではないが、成長因子は、骨髄における骨髄腫細胞のBTK依存性の成長および遊走を誘導し得る。加えて、破骨細胞は、骨髄腫疾患の発症の一因となり、BTKは、破骨細胞において発現される。したがって、特定の理論に拘束されることを望むものではないが、BTKの活性を阻害し得る化合物は、骨髄腫細胞および骨髄において活性化した破骨細胞に直接作用し、この疾病の治療的介入に対して二重アプローチを提供することができる。

20

【0295】

概して、開示される化合物は、BCRシグナル伝達経路の調節を示す。さらなる態様では、この化合物は、タンパク質キナーゼの阻害を示す。

【0296】

さらなる態様では、このタンパク質キナーゼは、Tecファミリーのチロシンタンパク質キナーゼのメンバーである。

【0297】

さらなる態様では、タンパク質キナーゼは、チロシンタンパク質キナーゼITK/TSK、チロシンタンパク質キナーゼBTK、細胞質チロシンタンパク質キナーゼBMX、受容体チロシンタンパク質キナーゼerbB-4、チロシンタンパク質キナーゼTec、および上皮成長因子受容体（受容体チロシンタンパク質キナーゼerbB-1）から選択される。さらなる態様では、タンパク質キナーゼは、チロシンタンパク質キナーゼITK/TSK、チロシンタンパク質キナーゼBTK、および細胞質チロシンタンパク質キナーゼBMXから選択される。さらなる態様では、タンパク質キナーゼは、チロシンタンパク質キナーゼBTKである。

30

【0298】

一態様では、阻害は、約 1.0×10^{-4} M未満の IC_{50} を有するものである。さらなる態様では、約 1.0×10^{-5} M未満の IC_{50} を有するものである。さらなる態様では、約 1.0×10^{-6} M未満の IC_{50} を有するものである。さらなる態様では、約 1.0×10^{-7} M未満の IC_{50} を有するものである。さらなる態様では、約 1.0×10^{-8} M未満の IC_{50} を有するものである。さらなる態様では、約 1.0×10^{-9} M未満の IC_{50} を有するものである。

40

C. 化合物を作製する方法

【0299】

一態様では、本発明は、無制御な細胞増殖の障害の治療に有用であり得る、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物を作製する方法に関する。さらなる態様では、このタンパク質キナーゼはBTKである。

【0300】

本発明の化合物は、実験の項に例証される文献において既知のまたは当業者に明確な他

50

の標準的な操作に加えて、次のスキームに示される反応を用いることによって調製することができる。明確さのために、本明細書に開示される定義の下に多数の置換基が許容される場合、単一の置換基を有する例が示される。

【0301】

本発明の化合物を生成するために使用される反応は、文献においてまたは当業者に既知の他の標準的な操作に加えて、次の反応スキームに示される反応を用いることによって調製される。次の例は、本発明がより完全に理解されるように提供され、それは例示説明のためであるにすぎず、限定するものとして解釈されるべきではない。

【0302】

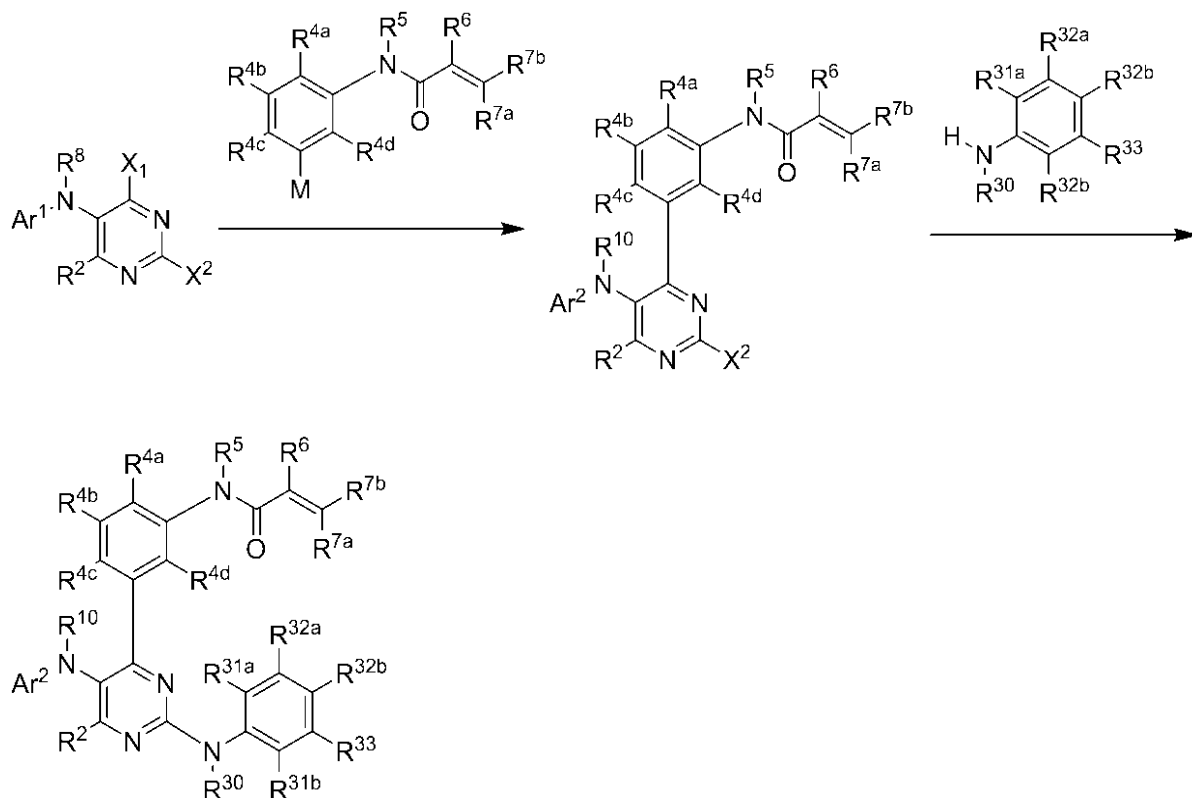
一態様では、開示される化合物は、本明細書に記載される合成方法の生成物を含む。さらなる態様では、開示される化合物は、本明細書に記載される合成方法により生成された化合物を含む。なおさらなる態様では、本発明は、治療上有効量の開示される方法の生成物および薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物を含む。なおさらなる態様では、本発明は、開示される化合物のいずれかの少なくとも1つの化合物、または開示される方法の少なくとも1つの生成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることを含む、薬を製造するための方法を含む。

1. 経路 I

【0303】

1つの態様では、置換 N - (3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド類似体は、以下の一般的な合成スキームにおいて示されるように、調製することができる。

【化107】

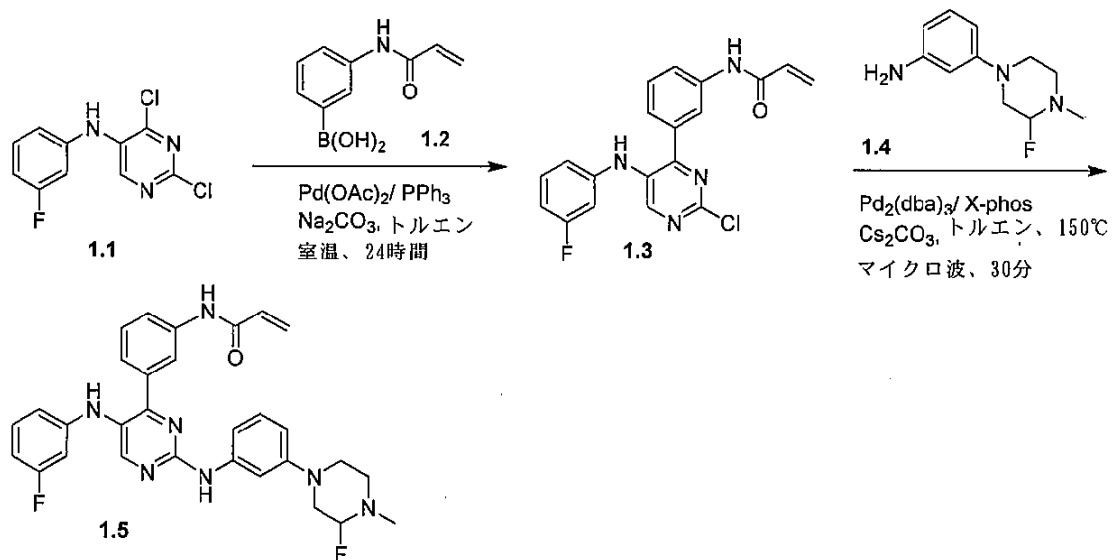


【0304】

化合物は、本明細書の他の箇所での化合物の説明において示した置換基を有する、一般形式で表される。例示的合成経路 1. 1、1. 2、および 1. 3 において、より具体的な例が以下に示される。

例示的な合成、経路 1. 1

【化108】

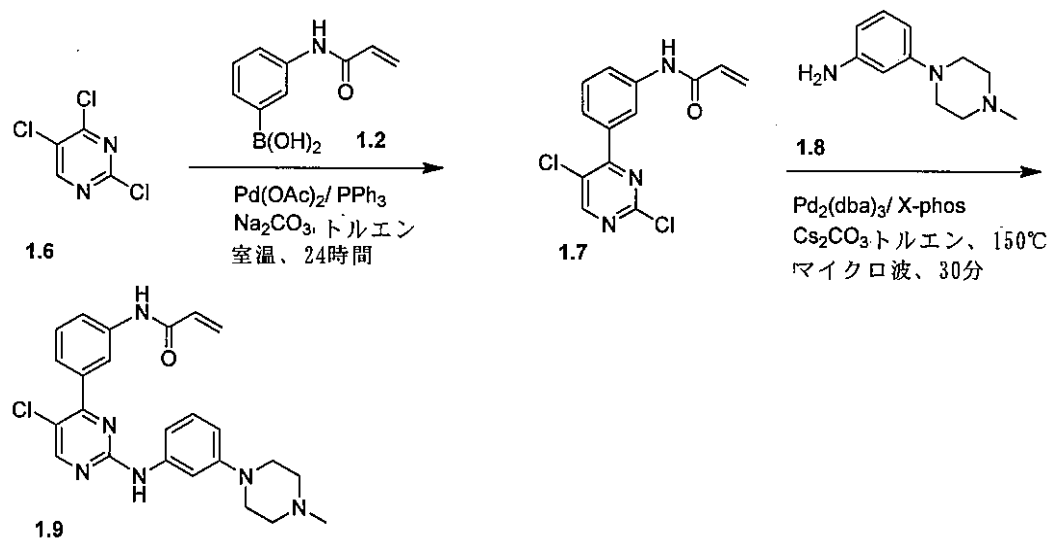


10

例示的な合成、経路1.2

20

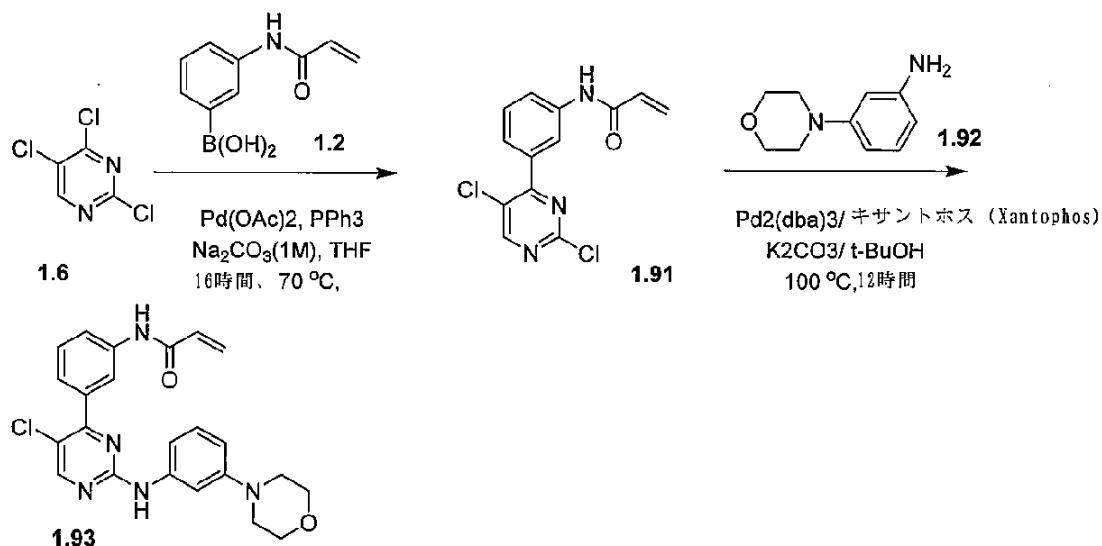
【化109】



30

例示的な合成、経路1.3

【化 1 1 0】



10

【 0 3 0 5】

例えば、本明細書に示される上記反応スキーム（例示的合成経路 1.1、1.2、および 1.3）を参照して、（1.5）型、（1.9）型、および（1.93）型の化合物等の代表的な化合物が同様の合成方法を使用して調製され得る。合成アプローチは、上記本明細書の反応スキームに示される（1.2）型の化合物等の好適なボロン酸とのパラジウム触媒カップリング反応において使用される（1.1）型または（1.6）型の化合物等の好適なポリハロピリミジン（pyrimidine）で始まる。反応は、その反応が完了に達することを確実にするために、緩やかな条件下、例えば、約 15 ~ 約 30 の温度が一般的に好適であり、適切な期間、例えば、約 10 時間 ~ 約 30 時間かけて、行われる。反応は、当業者に既知のいくつかの方法で監視されてもよく、例えば、TLCは、一般的に、反応の完全性を評価するための便利で迅速な方法である。この反応の生成物、例えば、（1.3）型、（1.7）型、または（1.91）型の化合物は、好適なアミン化合物、例えば、（1.4）型、（1.6）型、または（1.92）型の化合物との、例えば、X-phos および炭酸セシウムを用いて示される好適なパラジウム触媒でのパラジウム触媒アミノリシス反応において使用される。反応は、反応の完了を確実にし、所望の生成物、例えば、（1.5）型、（1.9）型、または（1.93）型の化合物を得るために、高温で、例えば、一般的に約 100 ~ 約 200 で（マイクロ波加熱がこの種類の反応に効果的に使用されてもよい）、好適な期間、例えば、約 30 分 ~ 約 120 分間、行われる。反応混合物からの化合物のさらなる精製は、フラッシュクロマトグラフィー、シリカゲル等の固定相を使用する標準クロマトグラフィー、抽出法、真空下濃縮、および適切な乾燥剤を使用した乾燥が挙げられるが、これらに限定されない好適な方法または当業者に既知であり標的生成物および反応の規模に適切な方法の組み合わせを使用して、行われ得る。

20

30

40

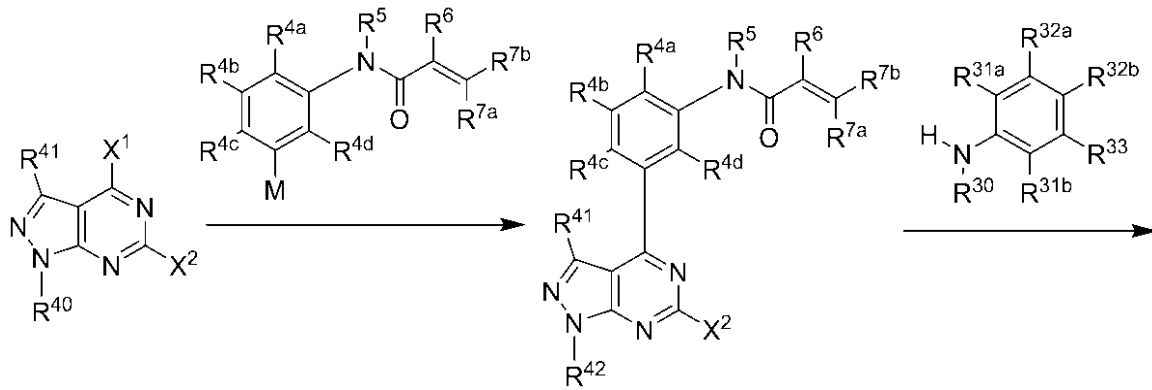
2. 経路 I I

【 0 3 0 6】

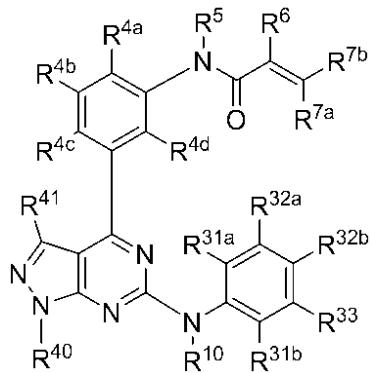
1つの態様では、置換 N - （3 - （ピリミジン - 4 - イル）フェニル）アクリルアミド類似体は、以下の一般的な合成スキームにおいて示されるように、調製することができる。

。

【化 1 1 1】



10



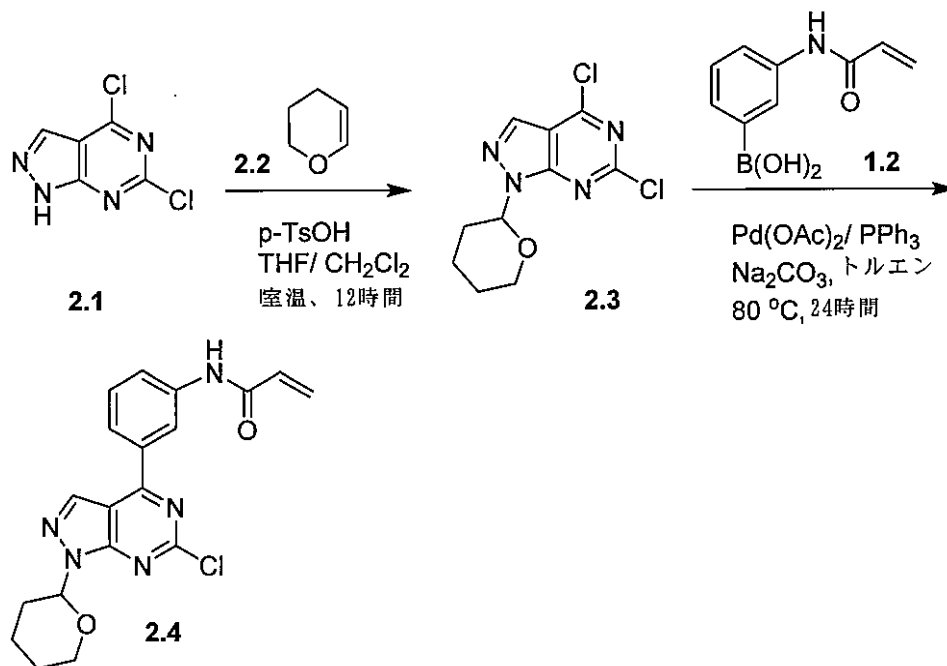
20

【 0 3 0 7 】

化合物は、本明細書の他の箇所での化合物の説明において示した置換基を有する、一般形式で表される。例示的合成経路 2 . 1、1 . 2、および 1 . 3 において、より具体的な例が以下に示される。

例示的な合成、経路 2 . 1

【化 1 1 2】



30

40

【 0 3 0 8 】

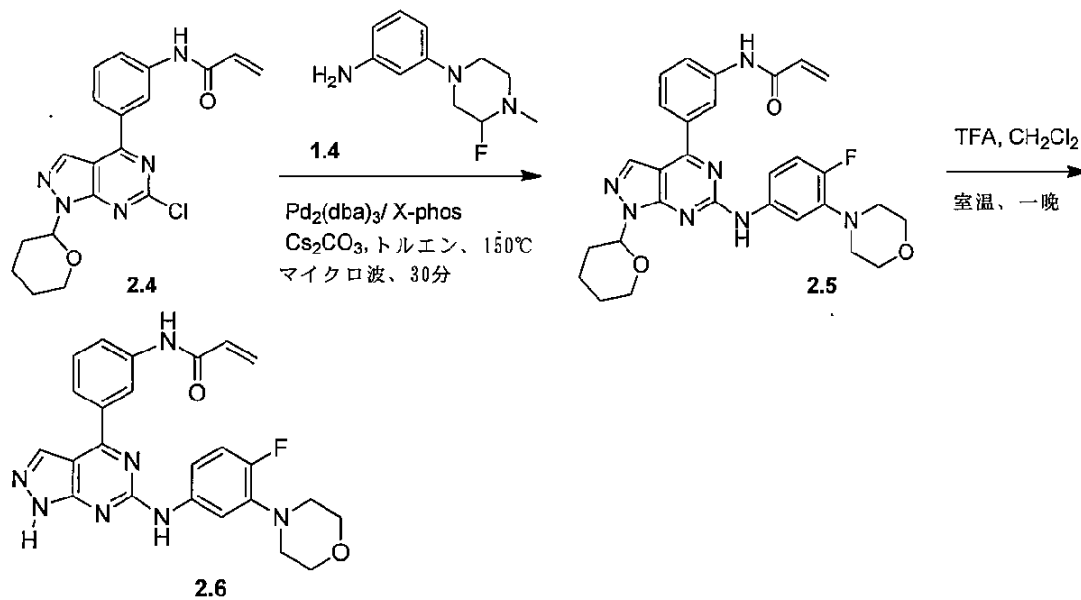
50

一例として、型(2.4)の化合物は、例示的な合成経路2.1に従って調製され得る。(2.1)型の化合物で始まり、保護は、ピラゾリルアミン基を保護するために好適ないくつかのアプローチ、例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(化合物(2.2))との反応によって、達成され得る。結果として得られる生成物、(2.3)型の化合物は、次いで、(2.4)型の化合物を得るために、パラジウム触媒条件下で、(1.2)型の化合物等の好適なボロン酸と共役され得る。反応は、その反応が完了に達することを確実にするために、緩やかな条件下、例えば、約15 ~ 約30 の温度が一般的に好適であり、適切な期間、例えば、約10時間 ~ 約30時間かけて、行われる。反応は、当業者に既知のいくつかの方法で監視されてもよく、例えば、TLCは、一般的に、反応の完全性を評価するための便利で迅速な方法である。

10

例示的な合成、経路2.2

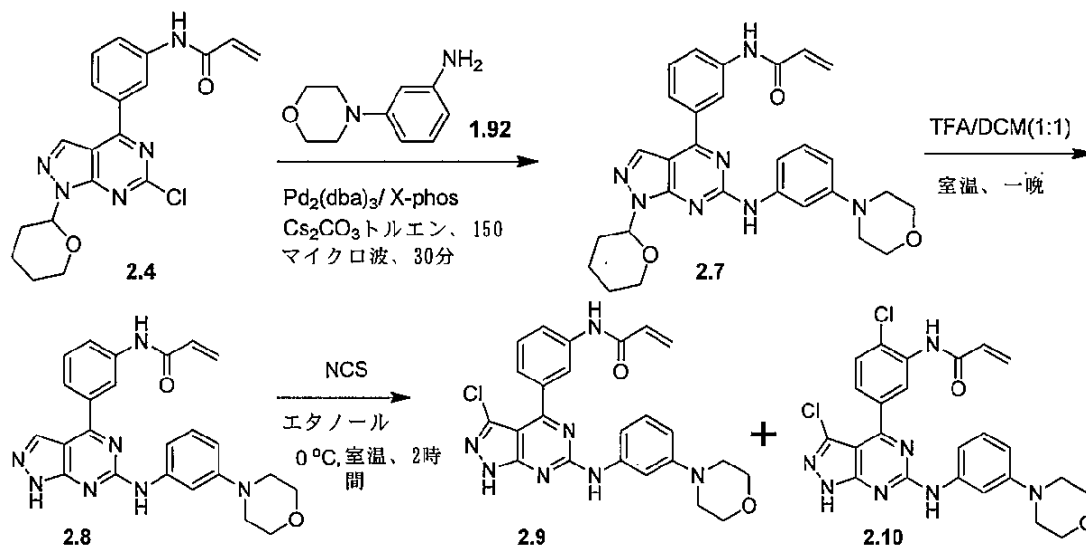
【化113】



20

例示的な合成、経路2.3

【化114】



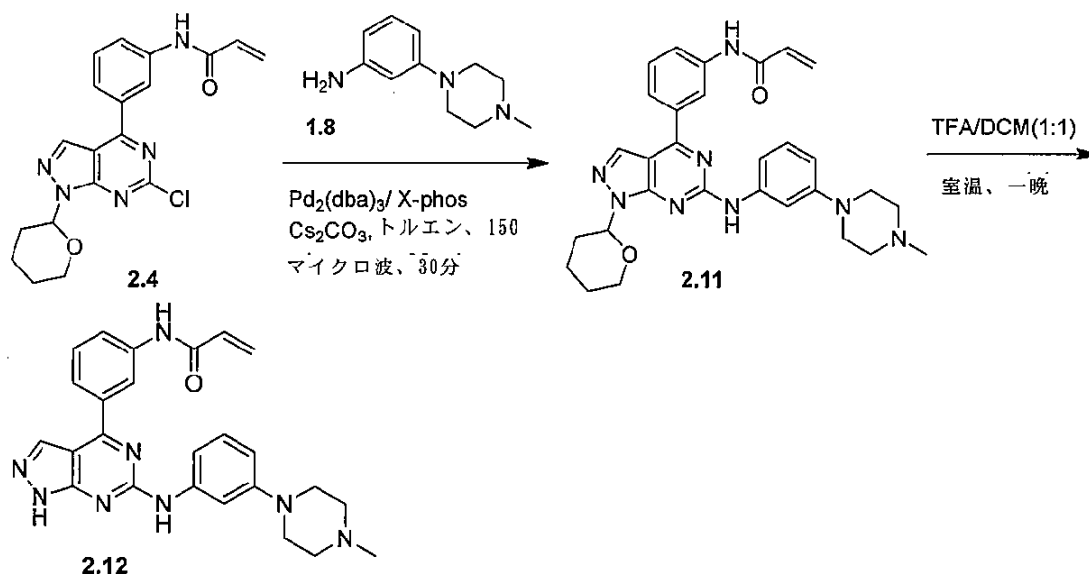
40

NCS: N-クロロスクシンイミド

50

例示的な合成、経路 2 . 4

【化 1 1 5】



10

【0309】

20

例えば、本明細書に示される上記反応スキーム（例示的合成経路 2 . 2、2 . 3、および 2 . 4）を参照して、（2 . 6）型、（2 . 9）型、（2 . 10）型、および（2 . 12）型の化合物等の代表的な化合物が、同様の合成方法を使用して調製され得る。例えば、N - （3 - （6 - クロロ - 1 - （テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル） - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル）フェニル）アクリルアミド（化合物（2 . 4））は、例えば、X - phos および炭酸セシウムを用いて示される好適なパラジウム触媒でのパラジウム触媒アミノリシス反応において、好適なアミノ置換された複素環、例えば、型（1 . 4）、（1 . 8）、および（1 . 92）等の化合物と反応させる。反応は、反応の完了を確実にし、所望の生成物、例えば、型（2 . 6）、（2 . 9）、（2 . 10）、および（2 . 12）の化合物を得るために、高温で、例えば、一般的に約 100 ~ 約 200 で（マイクロ波加熱がこの種類の反応に効果的に使用されてもよい）、好適な期間、例えば、約 30 分 ~ 約 120 分間、行われる。反応混合物からの化合物のさらなる精製は、フラッシュクロマトグラフィー、シリカゲル等の固定相を使用する標準クロマトグラフィー、抽出法、真空下濃縮、および適切な乾燥剤を使用した乾燥が挙げられるが、これらに限定されない好適な方法または当業者に既知であり標的生成物および反応の規模に適切な方法の組み合わせを使用して、行われ得る。

30

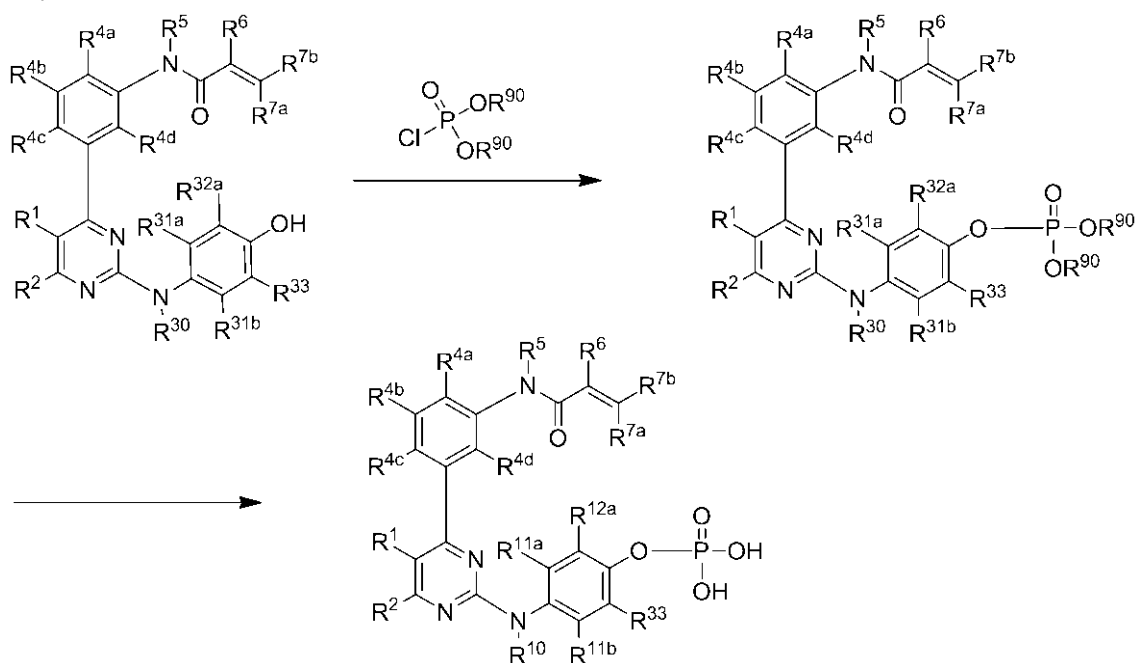
3 . 経路 I I I

【0310】

1 つの態様では、置換 N - （3 - （ピリミジン - 4 - イル）フェニル）アクリルアミド類似体は、以下に示されるように、調製することができる。

40

【化 1 1 6】

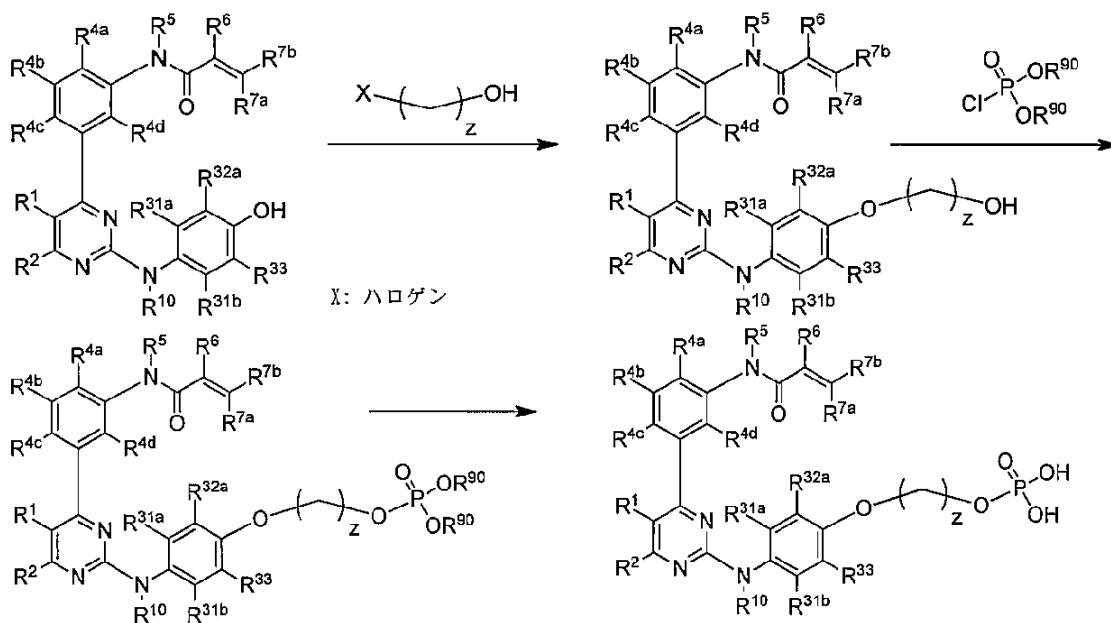


10

【 0 3 1 1】

種々の態様では、置換 N - (3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド 20
類似体は、以下に示されるように、調製することができる。

【化 1 1 7】



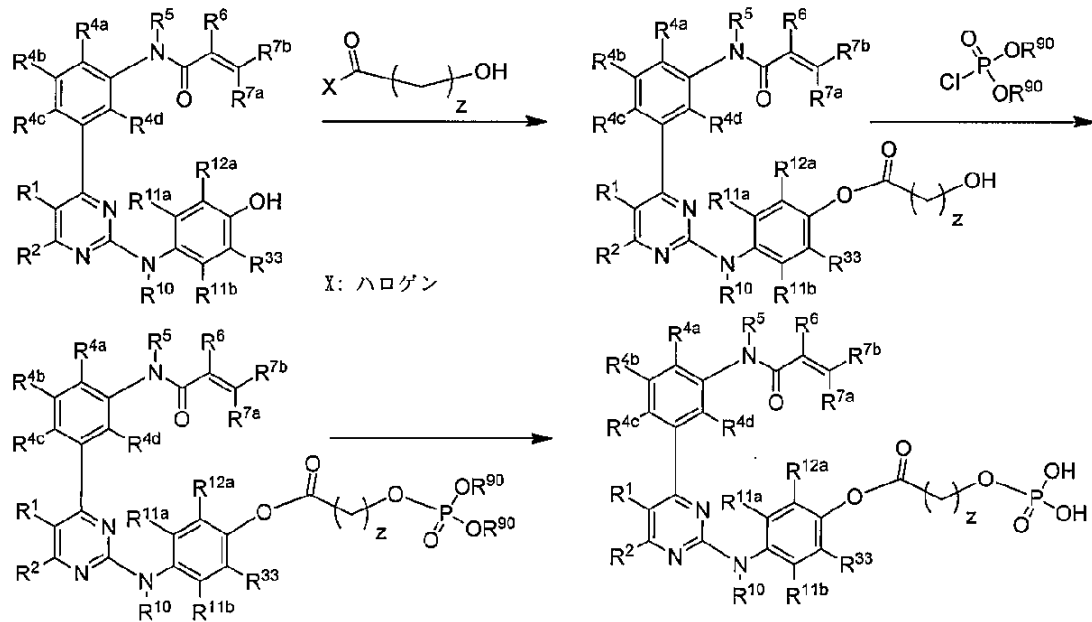
30

【 0 3 1 2】

種々の態様では、置換 N - (3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド 40
類似体は、以下に示されるように、調製することができる。

40

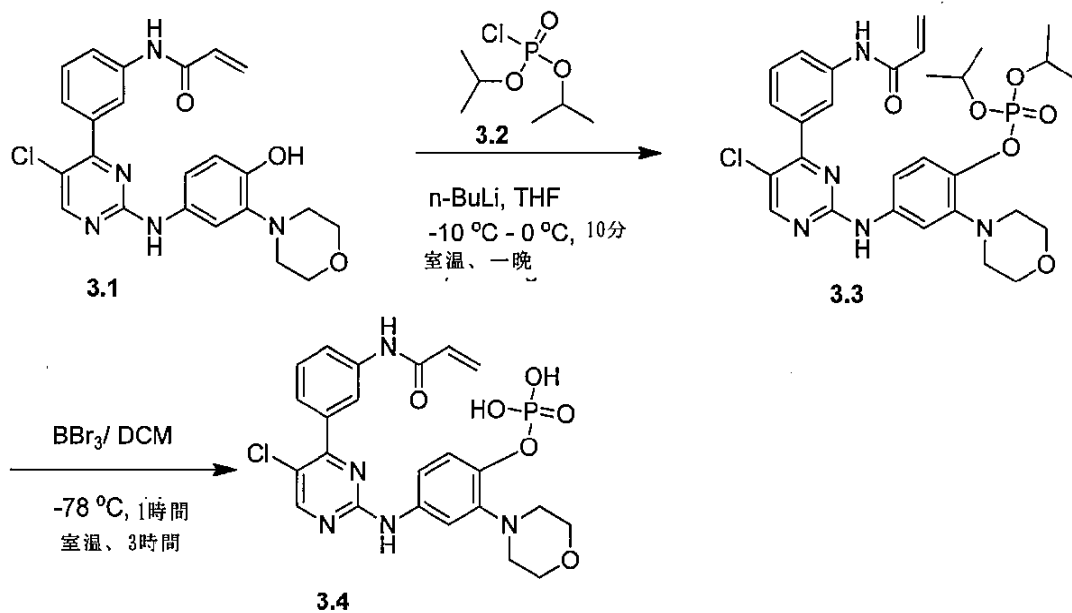
【化 1 1 8】



【 0 3 1 3】

化合物は、本明細書の他の箇所での化合物の説明において示した置換基を有する、一般形式で表される。より具体的な例が、以下に記述される。

【化 1 1 9】

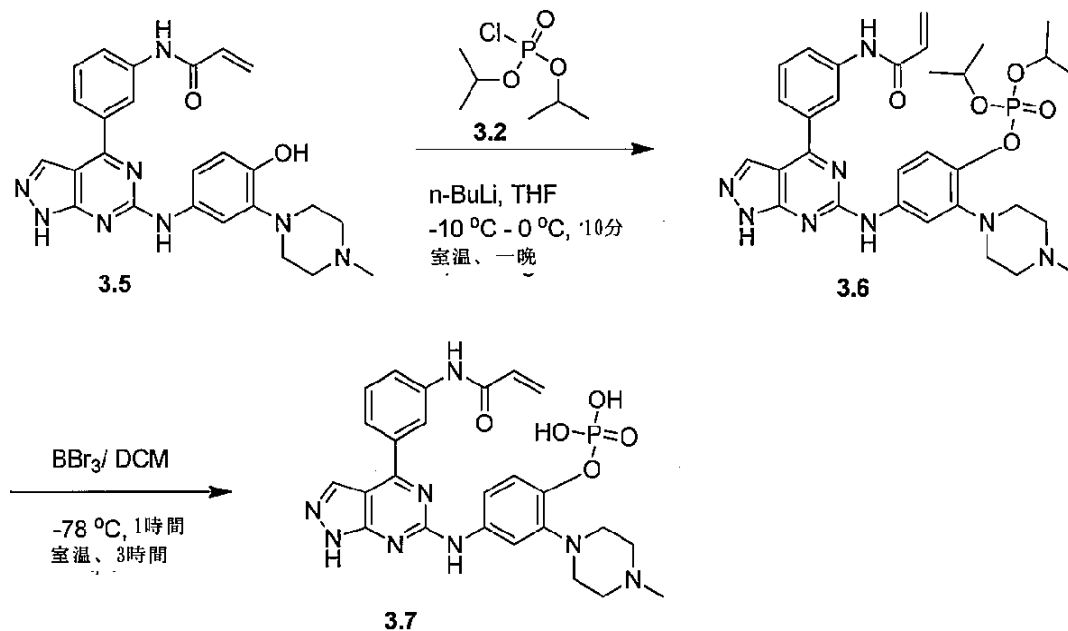


【 0 3 1 4】

(3.4) 型のリン酸塩化合物は、本明細書に記載されるように調製され得る(3.1) 型の化合物から開始して、本明細書で上に示される反応において記載されるように、調製され得る。例えば、(3.1) 型の化合物等の好適な置換 N - (3 - (2 - ((4 - ヒドロキシ - 3 - モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド類似体で始まり、モルホリノフェニル基のヒドロキシル部分は、変形が可能であり、また含まれる特定の反応物質に応じて変形が必要とされ得るが、反応スキームに示される好適な反応条件下で、好適なアルキルホスホロハリデート、例えば、ジイソプロピルホスホロクロリデート等の(3.2) 型の化合物で修飾される。反応条件のそのような変

形は、当業者が備えている技能の範囲内である。反応は、(3.3)型の化合物を提供する。そのような化合物は、必要に応じて脱アルキル化されてもよく、脱アルキル化は、変形が可能であり、また含まれる特定の反応物質に応じて変形が必要とされ得るが、反応スキームに記載されるもの等の反応条件を使用して達成され得る。反応条件のそのような変形は、当業者が備えている技能の範囲内である。

【化120】



【0315】

あるいは、化合物型(3.7)は、本明細書に記載されるように調製され得る(3.5)型の化合物から開始して、本明細書で上に示される反応において記載されるように、調製され得る。リン酸塩基は、前述のジアルキルホスホロハリデートの代用として塩化ホスホリルを使用して、上に示されるモルホリノフェニル基のヒドロキシル部分に導入され得る。変形が可能であり、また含まれる特定の反応物質に応じて変形が必要とされ得るが、適切な反応条件を示す。反応条件のそのような変形は、当業者が備えている技能の範囲内である。

【0316】

さらなる態様では、開示される合成方法によって生成される化合物は、BCRシグナル経路の阻害を呈する。なおさらなる態様では、生成される化合物は、細胞生存性の阻害を呈する。

【0317】

さらなる態様では、開示される合成方法によって生成される化合物は、タンパク質キナーゼの阻害を呈する。なおさらなる態様では、タンパク質キナーゼは、Tecファミリーのチロシンタンパク質キナーゼのメンバーである。なおもさらなる態様では、タンパク質キナーゼは、チロシンタンパク質キナーゼITK/TSK、チロシンタンパク質キナーゼBTK、細胞質チロシンタンパク質キナーゼBMX、受容体チロシンタンパク質キナーゼerbB-4、チロシンタンパク質キナーゼTec、および上皮成長因子受容体(受容体チロシンタンパク質キナーゼerbB-1)から選択される。よりさらなる態様では、タンパク質キナーゼは、チロシンタンパク質キナーゼITK/TSK、チロシンタンパク質キナーゼBTK、および細胞質チロシンタンパク質キナーゼBMXから選択される。なおさらなる態様では、タンパク質キナーゼは、チロシンタンパク質キナーゼBTKである。

【0318】

さらなる態様では、開示される合成方法によって生成される化合物は、約 1.0×10^{-4} M未満の IC_{50} を有する阻害を呈する。なおさらなる態様では、生成される化合物は、

10

20

30

40

50

約 1.0×10^{-5} M 未満の IC_{50} を有する阻害を呈する。またさらなる態様では、開示される合成方法によって生成される化合物は、約 1.0×10^{-6} M 未満の IC_{50} を有する阻害を呈する。よりさらなる態様では、開示される合成方法によって生成される化合物は、約 1.0×10^{-7} M 未満の IC_{50} を有する阻害を呈する。なおさらなる態様では、開示される合成方法によって生成される化合物は、約 1.0×10^{-8} M 未満の IC_{50} を有する阻害を呈する。またさらなる態様では、開示される合成方法によって生成される化合物は、約 1.0×10^{-9} M 未満の IC_{50} を有する阻害を呈する。

【0319】

それぞれの開示される方法は、追加的なステップ、操作、および/または構成成分をさらに含み得ることが企図される。任意の1つ以上のステップ、操作、および/または構成成分が、本発明から任意に省略され得ることもまた企図される。開示される方法を使用して、開示される化合物を提供することができることが理解される。開示される方法の生成物は、開示される使用方法において用いられ得ることもまた理解される。

D. 薬学的組成物

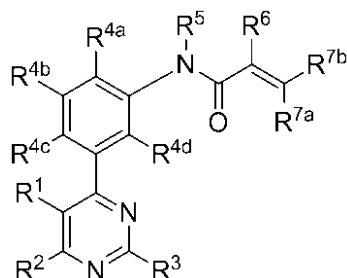
【0320】

一態様では、本発明は、開示される化合物を含む薬学的組成物に関する。つまり、治療上有効量の少なくとも1つの開示される化合物または開示される方法の少なくとも1つの生成物と、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物が提供され得る。

【0321】

さらなる態様では、薬学的組成物は、薬学的に許容される担体と、有効量の、式：

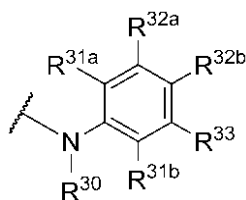
【化121】



によって表される化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアル

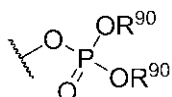
キルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6 \text{ アルキル})-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および 0 ~ 2 個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{22}$ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^3 が、式：

【化 1 2 2】



によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、 R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および $-SO_2R^{15}$ から選択され、各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-SO_2R^{16}$ 、ならびに式：

【化 1 2 3】



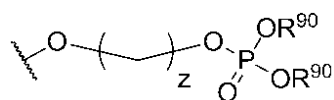
10

20

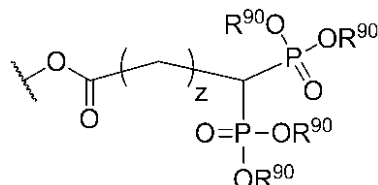
30

40

50



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ モノハロアルキル、 $C1 - C6$ ポリハロアルキル、 $C1 - C6$ モノアルキルアミノ、および $C1 - C6$ ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および3から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、 $C1 - C8$ アルキル、およびフェニルから選択され、 R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、 m が、1、2、3、および4から選択される整数であり、 R^{50} が、水素および $C1 - C6$ アルキルから選択され、 R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および $C1 - C3$ アルキルから選択され、 Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1 - C6$ ハロアルキル、および $C1 - C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3 - C6$ 複素環であり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ モノハロアルキル、および $C1 - C6$ ポリハロアルキルから選択され、 R^5 が、水素および $C1 - C6$ アルキルから選択され、 R^6 が、水素および $C1 - C6$ アルキルから選択され、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1 - C6$ アルキル、および $-(C1 - C3 \text{ アルキル}) - N(C1 - C3 \text{ アルキル})(C1 - C3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体と、を含み得る。

【0322】

さらなる態様では、本発明は、薬学的に許容される担体と、有効量の開示される合成方法の生成物と、を含む薬学的組成物に関する。さらなる態様では、有効量は、治療上有効量である。さらなる態様では、有効量は、予防上有効量である。さらなる態様では、化合物は、開示される化合物である。

【0323】

ある特定の態様では、開示される薬学的組成物は、活性成分として開示される化合物（それらの薬学的に許容される塩（複数可）を含む）、薬学的に許容される担体、および任意に、他の治療成分またはアジュバントを含む。本組成物は、経口、直腸、局所、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に適した組成物を含むが、いずれの所与の場合にも最も好適な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与されている対象となる病態の性質および重症度に依存するであろう。薬学的組成物は、単位剤形で好都合に提示し、薬学技術分野で周知の方法のいずれによっても調製することができる。

【0324】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容される非毒性塩基または酸から調製される塩を指す。本発明の化合物が酸性であるとき、その対応する塩は、無機塩基および有機塩基を含む、薬学的に許容される非毒性塩基から好都合に調製することができる。かかる無機塩基に由来する塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅（第二および第一）、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（第二および第一）、カリウム、ナトリウム、亜鉛等の塩が含まれる。アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、およびナトリウム塩が特に好ましい。薬

学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩には、一級、二級、三級アミン、ならびに天然産および合成置換アミン等の環式アミンおよび置換アミンの塩が含まれる。塩が形成され得る元となる、他の薬学的に許容される有機非毒性塩基には、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N - ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2 - ジエチルアミノエタノール、2 - ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等のイオン交換樹脂が含まれる。

10

【0325】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される非毒性酸」という用語には、無機酸、有機酸、およびそれらから調製される塩、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p - トルエンスルホン酸等が含まれる。クエン酸、臭化水素酸、塩化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸、および酒石酸が好ましい。

【0326】

実際には、本発明の化合物、または本発明のそれらの薬学的に許容される塩は、従来の薬学的複合技法に従って、薬学的担体との緊密な混和物中に活性成分として組み合わせることができる。担体は、投与、例えば、経口または非経口（静脈内を含む）投与に所望される調製物の形態に応じて多種多様な形態をとることができる。故に、本発明の薬学的組成物は、各々が既定の量の活性成分を含有する、カプセル剤、カシェ剤、または錠剤等の、経口投与に適した個別的な単位として提示することができる。さらに、組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水溶液中の懸濁液として、非水溶液として、水中油乳濁液として、または油中水液体乳濁液として、提示することができる。上述の一般的な剤形に加えて、本発明の化合物、および/またはその薬学的に許容される塩（複数可）はまた、制御放出手段および/または送達デバイスによって投与することもできる。組成物は、薬学の方法のいずれによっても調製することができる。一般に、かかる方法は、活性成分を、1つ以上の必要な成分を構成する担体と会合するステップを含む。一般に、組成物は、活性成分を、液体担体もしくは微粉固体担体、または両方と均一かつ緊密に混和することによって調製する。次いで、生成物は、所望の表示へと好都合に成形することができる。

20

30

【0327】

故に、本発明の薬学的組成物は、薬学的に許容される担体と、本発明の化合物またはその化合物の薬学的に許容される塩とを含み得る。本発明の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩はまた、1つ以上のその他の治療的活性化合物と組み合わせて、薬学的組成物中に含まれ得る。

【0328】

用いられる薬学的担体は、例えば、固体、液体、または気体であり得る。固体担体の例としては、ラクトース、白土、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン酸が挙げられる。液体担体の例としては、砂糖シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、および水がある。気体担体の例としては、二酸化炭素および窒素が挙げられる。

40

【0329】

経口剤形のための組成物を調製する際、任意の好都合な薬学的媒体を用いることができる。例えば、水、グリコール、油、アルコール、香料剤、防腐剤、着色剤等を使用して、懸濁液、エリキシル、および溶液等の経口液体調製物を形成することができる一方で、デンプン、糖、微晶質セルロース、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等の担体を使

50

用して、粉末剤、カプセル剤、および錠剤等の経口固体調製物を形成することができる。錠剤およびカプセル剤が、それらの投与の簡便性のために好ましい経口投与単位であり、それによって固体薬学的担体が用いられる。任意に、錠剤は、標準的な水性または非水性技法によってコーティングすることができる。

【0330】

本発明の組成物を含有する錠剤は、圧縮またはすりこみによって、任意に1つ以上の副成分またはアジュバントとともに調製することができる。圧縮錠剤は、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、界面活性剤、または分散化剤と混合された、粉末または顆粒等の自由流動形態の活性成分を、好適な機械において圧縮することによって調製することができる。すりこみ錠剤は、好適な機械において、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末化合物の混合物を成形することによって作製することができる。

10

【0331】

本発明の薬学的組成物は、活性成分として本発明の化合物（またはその薬学的に許容される塩）、薬学的に許容される担体、および任意に1つ以上のさらなる治療剤またはアジュバントを含む。本組成物は、経口、直腸、局所、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に適した組成物を含むが、いずれの所与の場合にも最も好適な経路は、特定の宿主、ならびに活性成分が投与されている病態の性質および重症度によって異なるであろう。薬学的組成物は、単位剤形で好都合に提示し、薬学技術分野で周知の方法のいずれによっても調製することができる。

【0332】

20

非経口投与に適した本発明の薬学的組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等の、好適な界面活性剤を含めることができる。分散液もまた、油中のグリセロール、液体ポリエチレングリコール、またはそれらの混合物中に調製することができる。さらに、微生物の有害な成長を防止するために防腐剤を含めることができる。

【0333】

注射剤用途に適した本発明の薬学的組成物には、滅菌水溶液または分散液が含まれる。さらに、組成物は、かかる滅菌注射液または分散液の即座の調製のための滅菌粉末の形態であり得る。すべての場合において、最終的に注射可能な形態は、無菌でなければならず、容易な注射可能性（*syringability*）のために有効に流動性でなければならない。薬学的組成物は、製造および保管の条件下で安定でなければならず、故に、好ましくは、細菌および真菌等の微生物の汚染作用から守られるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコール）、植物油、およびそれらの好適な混合物を含有する、溶媒または分散媒であり得る。

30

【0334】

本発明の薬学的組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散布剤、マウスウォッシュ、うがい薬等の、局所用途に適した形態であり得る。さらに、組成物は、経皮デバイスにおいて使用するのに適した形態であり得る。これらの製剤は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を利用して、従来のプロセス方法を介して調製することができる。例として、クリームまたは軟膏は、親水性材料および水を約5重量%～約10重量%の化合物と一緒に混合して、所望の稠度を有するクリームまたは軟膏を生成することによって調製される。

40

【0335】

本発明の薬学的組成物は、担体が固体である直腸投与に適した形態であり得る。混合物が、単位用量坐剤を形成することが好ましい。好適な担体には、ココアバターおよび当該技術分野で一般的に使用される他の材料が含まれる。坐剤は、最初に組成物を軟化または融解した担体（複数可）と混和し、続いて冷やし、型中に成形することによって好都合に形成することができる。

【0336】

50

上述の担体成分に加えて、上述の薬学的製剤は、希釈剤、緩衝液、香料剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、防腐剤（酸化防止剤を含む）等の1つ以上の追加的な担体成分を適宜含み得る。さらに、製剤に意図される受容者の血液との等張性を与えるために、その他のアジュバントを含めることができる。本発明の化合物、および/またはその薬学的に許容される塩を含有する組成物はまた、粉末または液体濃縮形態で調製することもできる。

【0337】

代謝型グルタミン酸受容体活性の負のアロステリック調節を必要とする治療条件下で、適切な投薬量レベルは、一般に、1日につき患者の体重1キログラム当たり約0.01～500mgとなり、単回または複数回用量で投与することができる。好ましくは、投薬量レベルは、1日につき約0.1～約250mg/kg、より好ましくは、1日につき0.5～100mg/kgとなろう。好適な投薬量レベルは、1日につき約0.01～250mg/kg、1日につき約0.05～100mg/kg、または1日につき約0.1～500mg/kgであり得る。この範囲内で、投薬量は、1日につき0.05～0.5、0.5～5.0、または5.0～50mg/kgであり得る。経口投与について、組成物は、治療される患者の投薬量の対症調整（symptomatic adjustment）のために、好ましくは、1.0～1000ミリグラムの活性成分、特に1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、および1000ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供される。化合物は、1日につき1～4回のレジメンに基づいて、好ましくは1日につき1回または2回投与することができる。この投薬レジメンを調整して、最適な治療反応を提供することができる。

【0338】

しかしながら、任意の特定患者のための具体的な用量レベルは、多様な要因に依存するであろうことが理解される。かかる要因には、患者の年齢、体重、全般的な健康、性別、および食生活が含まれる。他の要因には、投与の時間および経路、排泄率、薬物の組み合わせ、ならびに治療を受けている特定の疾患のタイプおよび重症度が含まれる。

【0339】

本発明は、1つ以上の開示される化合物、生成物、または組成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることを含む、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるグルタミン酸受容体活性を調節する（例えば、グルタミン酸機能不全に関連する1つ以上の神経および/または精神障害の治療）ための薬の製造のための方法をさらに目的とする。故に、一態様では、本発明は、少なくとも1つの開示される化合物または少なくとも1つの開示される生成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることを含む、薬を製造するための方法に関する。

【0340】

開示される薬学的組成物は、上述の病的状態の治療において通常適用される、他の治療的活性化合物をさらに含み得る。

【0341】

開示される組成物は、開示される化合物から調製され得ることが理解される。開示される組成物は、開示される使用方法において用いられ得ることもまた理解される。

E. 化合物および組成物を使用する方法

【0342】

開示される化合物は、前述の疾患、障害、および病態の治療、予防、制御、寛解、またはその危険性の低減において、単一薬剤として、または1つ以上のその他の薬物と組み合わせて使用することができ、式Iの化合物またはその他の薬物は、それらに対する実用性を有し、薬物を一緒に組み合わせたものは、いずれかの薬物単独よりもより安全またはより有効である。他の薬物（複数可）は、一般的に使用される経路および量によって投与することができ、したがって、開示される化合物と同時にまたは順次に投与することができる。開示される化合物が1つ以上のその他の薬物と同時に使用されるとき、かかる薬物お

よび開示される化合物を含有する、単位剤形の薬学的組成物が好ましい。しかしながら、併用療法もまた、重複したスケジュールで施すことができる。1つ以上の活性成分および開示される化合物の組み合わせは、いずれかの単独薬剤としてより効果的であろうこともまた想定される。

【0343】

本発明の薬学的組成物および方法は、上述の病的状態の治療において通常適用される、本明細書で注記される他の治療的活性化合物をさらに含み得る。

1. 治療方法

【0344】

本明細書で開示される化合物は、様々な無制御な細胞増殖の障害を治療、予防、軽減、制御するか、そのリスクを低減するのに有用である。一態様では、無制御な細胞増殖の障害は、タンパク質キナーゼ不全に関連する。さらなる態様では、タンパク質キナーゼ不全は、BTKの異常調節である。

【0345】

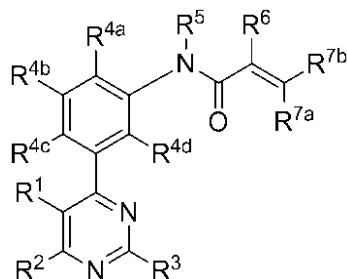
そのような不全に関連する障害の例には、白血病、リンパ腫、および固形腫瘍等の癌が含まれる。一態様では、癌は、血液、脳、尿生殖路、胃腸管、結腸、直腸、乳房、腎臓、リンパ系、胃、肺、脾臓、および皮膚の癌から選択される癌であり得る。さらなる態様では、癌は、前立腺癌、多形性膠芽腫、子宮内膜癌、乳癌、および結腸癌から選択される。

a. 無制御な細胞増殖の障害の治療

【0346】

1つの態様では、本発明は、哺乳動物における無制御な細胞増殖の障害の治療のための方法であって、哺乳動物に有効量の少なくとも1つの、式：

【化124】



によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 C

10

20

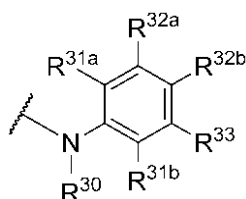
30

40

50

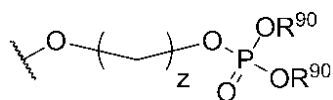
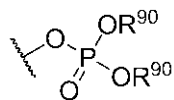
1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに C y¹ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルであり、C y¹ が、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、R² が、水素、ハロゲン、- C N、- N H₂、- O H、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- (C 1 - C 6 アルキル) - N R^{11a} R^{11b}、および - S O₂ R¹² から選択されるか、あるいは、式中、R¹ および R² が、任意に共有結合され、中間炭素、および 0 ~ 2 個のヘテロ原子と一緒になり、ハロゲン、- O H、- C N、- N H₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および A r¹ から選択され、R¹² が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および A r³ から選択され、各 A r³ が、存在する場合、独立して、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - S O₂ R²² から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R²² が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³ が、式：

【化 1 2 5】

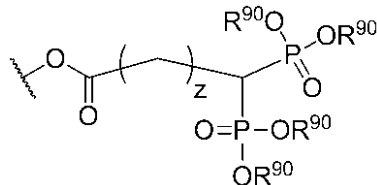


によって表される構造を有する基であり、式中、R³⁰ が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂ R¹⁵ から選択され、各 R¹⁵ が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- S O₂ R¹⁶、ならびに式：

【化 1 2 6】



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、 R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、 m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、 R^{50} が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および C 1 - C 3 アルキルから選択され、 Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、 R^5 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^6 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および $-(C 1 - C 3 \text{ アルキル}) - N(C 1 - C 3 \text{ アルキル})(C 1 - C 3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含み、それにより障害を治療する方法に関する。

【0 3 4 7】

さらなる態様では、投与される化合物は、開示される化合物または化合物の開示される作製方法の生成物である。なおさらなる態様では、有効量は、治療上有効量である。なおさらなる態様では、有効量は、予防上有効量である。

【0 3 4 8】

さらなる態様では、哺乳動物は、ヒトである。またさらなる態様では、本方法は、無制御な細胞増殖の障害の治療を必要とする哺乳動物を特定するステップをさらに含む。なおさらなる態様では、哺乳動物は、投与するステップの前に、無制御な細胞増殖の障害の治療を必要とすると診断されている。

【0 3 4 9】

さらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、タンパク質キナーゼ不全に関連する。なおさらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、癌である。なおさらなる態様では、癌は、白血病である。よりさらなる態様では、癌は、リンパ腫である。さらなる態様では、癌は、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、B 細胞非ホジキンリンパ腫、および大細胞型 B 細胞性リンパ腫から選択される。なおさらなる態様では、癌は、固形腫瘍である。なおさらなる態様では、癌は、血液、脳、尿生殖路、胃腸管、結腸、直腸、乳房、腎臓、リンパ系、胃、肺、脾臓、および皮膚の癌から選択される。よりさらなる態

10

20

30

40

50

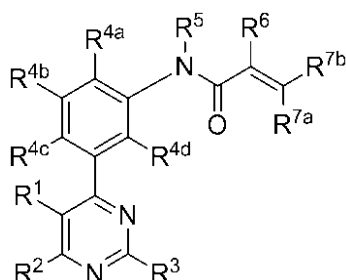
様では、癌は、前立腺癌、多形性膠芽腫、子宮内膜癌、乳癌、および結腸癌から選択される。

b. 炎症性障害の治療

【0350】

1つの態様では、本発明は、哺乳動物における炎症性障害の治療のための方法であって、哺乳動物に、有効量の少なくとも1つの、式：

【化127】



10

によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3~

20

30

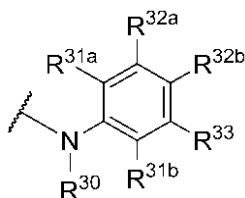
40

50

7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C1 - C6アルキル、C1 - C6ハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6ハロアルキルおよびC1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{22}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択され、 R^3 が、式：

10

【化128】

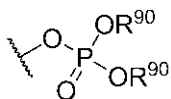


によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素およびC1 - C6アルキルから選択され、 R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、および $-SO_2R^{15}$ から選択され、各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、 $-SO_2R^{16}$ 、ならびに式：

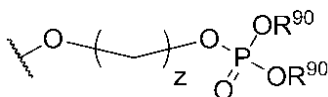
20

30

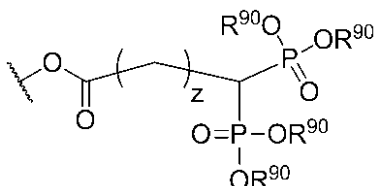
【化129】



、



、および



40

によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および3から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、

50

独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、R³³が、- C y²、- O - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²、および - N R⁵⁰ - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²から選択され、mが、1、2、3、および4から選択される整数であり、R⁵⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{51a}およびR^{51b}の各出現が、独立して、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択され、C y²が、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員のC 3 - C 6 複素環であり、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、およびR^{4d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、およびC 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、R⁵が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R⁶が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{7a}およびR^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および - (C 1 - C 3 アルキル) - N (C 1 - C 3 アルキル) (C 1 - C 3 アルキル) から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含み、それにより障害を治療する方法に関する。

10

【0351】

さらなる態様では、投与される化合物は、開示される化合物または化合物の開示される作製方法の生成物である。なおさらなる態様では、有効量は、治療上有効量である。なおもさらなる態様では、有効量は、予防上有効量である。

【0352】

20

さらなる態様では、哺乳動物は、ヒトである。さらなる態様では、本方法は、炎症性障害の治療を必要とする哺乳動物を特定するステップをさらに含む。なおさらなる態様では、哺乳動物は、投与するステップの前に、炎症性障害の治療を必要とすると診断されている。

【0353】

さらなる態様では、炎症性障害は、タンパク質キナーゼ不全に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、自己免疫障害である。さらなる態様では、炎症性障害は、関節炎疾患である。さらなる態様では、関節炎疾患は、炎症性関節炎、骨関節炎、リンパ球非依存性関節炎、およびリウマチ性関節炎から選択される。

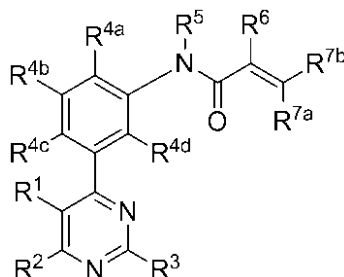
c . キナーゼ活性の減少

30

【0354】

1つの態様では、本発明は、哺乳動物においてキナーゼ活性を減少させるための方法であって、哺乳動物に、有効量の少なくとも1つの、式：

【化130】



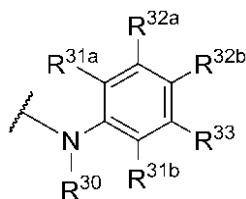
40

によって表される構造を有する化合物であって、式中、R¹が、水素、ハロゲン、- C N、- N H₂、- O H、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- (C 1 - C 6 アルキル) - N R^{8a} R^{8b}、- N H R¹⁰、- (C = O) N H R¹⁰、および - S O₂ R⁹から選択され、R^{8a}およびR^{8b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、およびA r¹から選択され、R⁹が、水素、C 1 - C 6 アルキル、

50

C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに -SO₂R²¹ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R²¹ が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R¹⁰ が、 Ar^2 および - (C 1 - C 6 アルキル) - Ar^2 から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに Cy¹ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルであり、Cy¹ が、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、R² が、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- (C 1 - C 6 アルキル) - NR^{11a}R^{11b}、および -SO₂R¹² から選択されるか、あるいは、式中、R¹ および R² が、任意に共有結合され、中間炭素、および 0 ~ 2 個のヘテロ原子と一緒になり、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、R¹² が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに -SO₂R²² から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R²² が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³ が、式：

【化 1 3 1】



によって表される構造を有する基であり、式中、R³⁰ が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロ

10

20

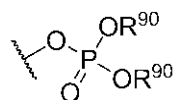
30

40

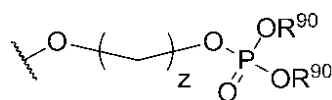
50

アルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 シアノアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、C1 - C6 ジアルキルアミノ、および $-SO_2R^{15}$ から選択され、各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、および C1 - C6 ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 シアノアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、C1 - C6 ジアルキルアミノ、 $-SO_2R^{16}$ 、ならびに式：

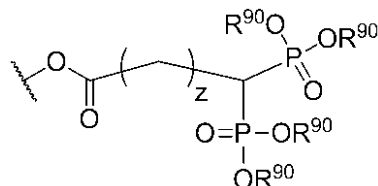
【化 132】



、



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、および C1 - C6 ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C8 アルキル、およびフェニルから選択され、 R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、 m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、 R^{50} が、水素および C1 - C6 アルキルから選択され、 R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および C1 - C3 アルキルから選択され、 Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 ハロアルキル、および C1 - C6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C3 - C6 複素環であり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、および C1 - C6 ポリハロアルキルから選択され、 R^5 が、水素および C1 - C6 アルキルから選択され、 R^6 が、水素および C1 - C6 アルキルから選択され、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、C1 - C6 アルキル、および $-(C1 - C3 \text{ アルキル}) - N(C1 - C3 \text{ アルキル})(C1 - C3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含み、それによりキナーゼ活性を減少させる方法に関する。

【0355】

さらなる態様では、投与される化合物は、開示される化合物または化合物の開示される作製方法の生成物である。なおさらなる態様では、有効量は、治療上有効量である。なおもさらなる態様では、有効量は、予防上有効量である。

【0356】

さらなる態様では、哺乳動物は、ヒトである。なおもさらなる態様では、本方法は、キナーゼ活性の減少を必要とする哺乳動物を特定するステップをさらに含む。なおさらなる態様では、哺乳動物は、投与するステップの前に、キナーゼ活性の減少を必要とすると診

10

20

30

40

50

断されている。

【0357】

さらなる態様では、キナーゼ活性の減少の必要性は、無制御な細胞増殖の障害の治療に関連する。なおさらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、癌である。なおもさらなる態様では、癌は、白血病である。よりさらなる態様では、癌は、リンパ腫である。なおもさらなる態様では、癌は、固形腫瘍である。なおさらなる態様では、癌は、血液、脳、尿生殖路、胃腸管、結腸、直腸、乳房、腎臓、リンパ系、胃、肺、脾臓、および皮膚の癌から選択される。よりさらなる態様では、癌は、前立腺癌、多形性膠芽腫、子宮内膜癌、乳癌、および結腸癌から選択される。

【0358】

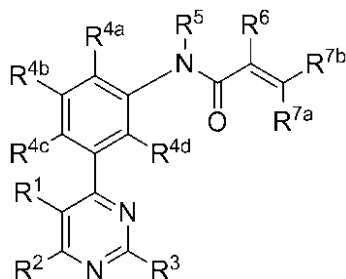
さらなる態様では、キナーゼ活性の減少の必要性は、炎症性障害の治療に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、タンパク質キナーゼ不全に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、自己免疫障害である。さらなる態様では、炎症性障害は、関節炎疾患である。さらなる態様では、関節炎疾患は、炎症性関節炎、骨関節炎、リンパ球非依存性関節炎、およびリウマチ性関節炎から選択される。

d. 細胞内のキナーゼ活性の減少

【0359】

1つの態様では、本発明は、少なくとも1つの細胞においてキナーゼ活性を減少させるための方法であって、少なくとも1つの細胞を、有効量の少なくとも1つの、式：

【化133】



によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3

10

20

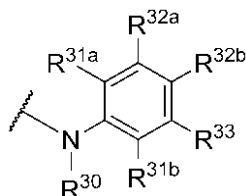
30

40

50

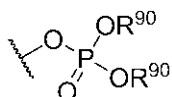
個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3~7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{22}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^3 が、式：

【化134】



によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素および $C1-C6$ アルキルから選択され、 R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および $-SO_2R^{15}$ から選択され、各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-SO_2R^{16}$ 、ならびに式：

【化135】



、

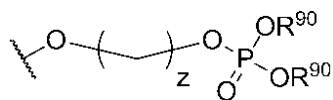
10

20

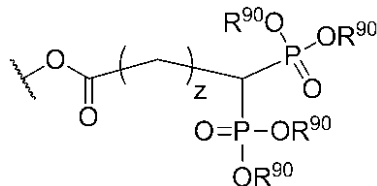
30

40

50



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ モノハロアルキル、 $C1 - C6$ ポリハロアルキル、 $C1 - C6$ モノアルキルアミノ、および $C1 - C6$ ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および3から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、 $C1 - C8$ アルキル、およびフェニルから選択され、 R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、 m が、1、2、3、および4から選択される整数であり、 R^{50} が、水素および $C1 - C6$ アルキルから選択され、 R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および $C1 - C3$ アルキルから選択され、 Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1 - C6$ ハロアルキル、および $C1 - C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3 - C6$ 複素環であり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1 - C6$ アルキル、 $C1 - C6$ モノハロアルキル、および $C1 - C6$ ポリハロアルキルから選択され、 R^5 が、水素および $C1 - C6$ アルキルから選択され、 R^6 が、水素および $C1 - C6$ アルキルから選択され、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1 - C6$ アルキル、および $-(C1 - C3 \text{ アルキル}) - N(C1 - C3 \text{ アルキル})(C1 - C3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体と接触させるステップを含み、それにより細胞中のキナーゼ活性を減少させる方法に関する。

【0360】

さらなる態様では、化合物は、開示される化合物または化合物の開示される作製方法の生成物である。なおさらなる態様では、有効量は、治療上有効量である。なおもさらなる態様では、有効量は、予防上有効量である。

【0361】

さらなる態様では、細胞は、哺乳動物である。なおさらなる態様では、細胞は、ヒトである。またさらなる態様では、接触させることは、哺乳動物への投与を介する。さらなる態様では、本方法は、細胞内のキナーゼ活性の減少を必要とする哺乳動物を特定するステップをさらに含む。なおさらなる態様では、哺乳動物は、投与するステップの前に、キナーゼ活性の減少を必要とすると診断されている。

【0362】

さらなる態様では、細胞内のキナーゼ活性の減少の必要性は、無制御な細胞の障害に関連する。なおさらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、癌である。なおもさらなる態様では、癌は、白血病である。よりさらなる態様では、癌は、リンパ腫である。なおさらなる態様では、癌は、固形腫瘍である。なおもさらなる態様では、癌は、血液、脳、尿生殖路、胃腸管、結腸、直腸、乳房、腎臓、リンパ系、胃、肺、脾臓、および皮膚の癌から選択される。よりさらなる態様では、癌は、前立腺癌、多形性膠芽腫、子宮内膜癌、乳癌、および結腸癌から選択される。

【0363】

さらなる態様では、細胞内のキナーゼ活性の減少の必要性は、炎症性障害の治療に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、タンパク質キナーゼ不全に関連する。さらなる

態様では、炎症性障害は、自己免疫障害である。さらなる態様では、炎症性障害は、関節炎疾患である。さらなる態様では、関節炎疾患は、炎症性関節炎、骨関節炎、リンパ球非依存性関節炎、およびリウマチ性関節炎から選択される。

2. 薬の製造

【0364】

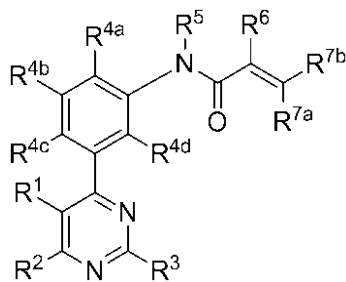
一態様では、本発明は、治療上有効量の開示される化合物または開示される方法の生成物を、薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせることを含む、哺乳動物におけるBTKの阻害のための薬の製造のための方法に関する。

3. 化合物の使用

【0365】

1つの態様では、本発明は、式：

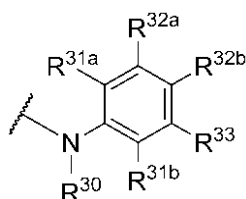
【化136】



によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$

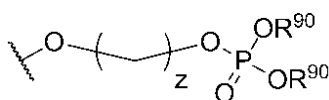
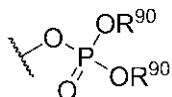
、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および 0 ~ 2 個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 アルコキシ、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、および C1 - C6 ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、C1 - C6 ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 ハロアルキルおよび C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 シアノアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、C1 - C6 ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{22}$ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、および C1 - C6 ジアルキルアミノから選択され、 R^3 が、式：

【化 137】

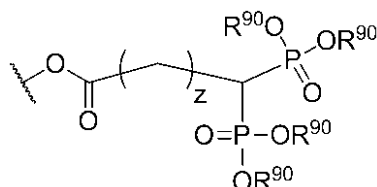


によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素および C1 - C6 アルキルから選択され、 R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 シアノアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、C1 - C6 ジアルキルアミノ、および $-SO_2R^{15}$ から選択され、各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、および C1 - C6 ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C1 - C6 アルキル、C1 - C6 モノハロアルキル、C1 - C6 ポリハロアルキル、C1 - C6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C1 - C6 シアノアルキル、C1 - C6 モノアルキルアミノ、C1 - C6 ジアルキルアミノ、 $-SO_2R^{16}$ 、ならびに式：

【化 138】



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、 R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、 m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、 R^{50} が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および C 1 - C 3 アルキルから選択され、 Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、 R^5 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^6 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および $-(C 1 - C 3 \text{ アルキル}) - N(C 1 - C 3 \text{ アルキル})(C 1 - C 3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体の使用に関する。

【0366】

さらなる態様では、化合物は、開示される化合物または化合物の開示される作製方法の生成物である。さらなる態様では、哺乳動物は、ヒトである。さらなる態様では、キナーゼ活性の減少の必要性は、無制御な細胞増殖の障害の治療に関連する。なおさらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、癌である。なおもさらなる態様では、癌は、白血病である。よりさらなる態様では、癌は、リンパ腫である。なおもさらなる態様では、癌は、固形腫瘍である。なおさらなる態様では、癌は、血液、脳、尿生殖路、胃腸管、結腸、直腸、乳房、腎臓、リンパ系、胃、肺、脾臓、および皮膚の癌から選択される。よりさらなる態様では、癌は、前立腺癌、多形性膠芽腫、子宮内膜癌、乳癌、および結腸癌から選択される。

【0367】

さらなる態様では、キナーゼ活性の減少の必要性は、炎症性障害の治療に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、タンパク質キナーゼ不全に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、自己免疫障害である。さらなる態様では、炎症性障害は、関節炎疾患である。さらなる態様では、関節炎疾患は、炎症性関節炎、骨関節炎、リンパ球非依存性関節炎、およびリウマチ性関節炎から選択される。

4. キット

【0368】

1 つの態様では、本発明は、少なくとも 1 つの、式：

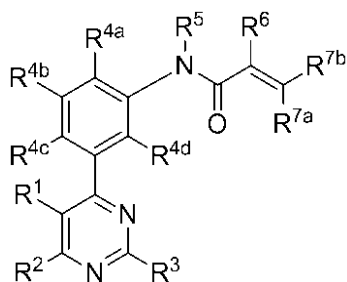
10

20

30

40

【化 1 3 9】



によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(*alkoxy*)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(*alkoxy*)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$

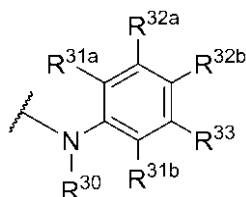
$C1-C6$ ハロアルキオキシ(*alkoxy*)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$

$C1-C6$ ハロアルキオキシ(*alkoxy*)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(*alkoxy*)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(*alkoxy*)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(*alkoxy*)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有

結合され、中間炭素、および0~2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3~7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^{12} が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(*alkoxy*)

)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよびC 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - SO₂R²²から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各R²²が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³が、式：

【化140】

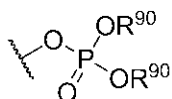


10

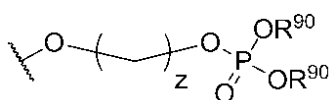
によって表される構造を有する基であり、式中、R³⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{31a}およびR^{31b}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ(alkyoxyl)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ(alkyoxyl)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および-SO₂R¹⁵から選択され、各R¹⁵が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R^{32a}およびR^{32b}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ(alkyoxyl)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ(alkyoxyl)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、-SO₂R¹⁶、ならびに式：

20

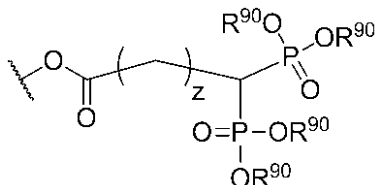
【化141】



30



、および



40

によって表される構造を有する基から選択され、式中、各R¹⁶が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、zが、1、2、および3から選択される整数であり、R⁹⁰の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、R³³が、-Cy²、-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy²、および-NR⁵⁰-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy²から選択され、mが、1、2、3、および4から選択される整数であり、R⁵⁰が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{51a}およびR^{51b}の各出現が、独立して、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択され、Cy²が、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ(alkyoxyl)、C 1 - C 6 ハロアルキ

50

ル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、および R^{4d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、R⁵が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R⁶が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{7a}および R^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および - (C 1 - C 3 アルキル) - N (C 1 - C 3 アルキル) (C 1 - C 3 アルキル) から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体、ならびに

- (a) キナーゼ活性を増加させることが既知である少なくとも 1 つの薬剤、
 - (b) キナーゼ活性を減少させることが既知である少なくとも 1 つの薬剤、
 - (c) 無制御な細胞増殖の障害を治療することが既知である少なくとも 1 つの薬剤、
 - (d) 無制御な細胞増殖に関連する障害を治療するための説明書、または
 - (e) 炎症性障害を治療するための説明書
- のうちの 1 つ以上を含む、キットに関する。

【0369】

さらなる態様では、化合物は、開示される化合物または化合物の開示される作製方法の生成物である。さらなる態様では、哺乳動物は、ヒトである。

【0370】

さらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、キナーゼ不全に関連する。なおさらなる態様では、無制御な細胞増殖の障害は、癌である。なおもさらなる態様では、癌は、白血病である。よりさらなる態様では、癌は、リンパ腫である。なおもさらなる態様では、癌は、固形腫瘍である。なおさらなる態様では、癌は、血液、脳、尿生殖路、胃腸管、結腸、直腸、乳房、腎臓、リンパ系、胃、肺、脾臓、および皮膚の癌から選択される。よりさらなる態様では、癌は、前立腺癌、多形性膠芽腫、子宮内膜癌、乳癌、および結腸癌から選択される。

【0371】

さらなる態様では、キナーゼ活性の減少の必要性は、炎症性障害の治療に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、タンパク質キナーゼ不全に関連する。さらなる態様では、炎症性障害は、自己免疫障害である。さらなる態様では、炎症性障害は、関節炎疾患である。さらなる態様では、関節炎疾患は、炎症性関節炎、骨関節炎、リンパ球非依存性関節炎、およびリウマチ性関節炎から選択される。

【0372】

さらなる態様では、少なくとも 1 つの化合物または少なくとも 1 つの生成物および少なくとも 1 つの薬剤は、共製剤化される。さらなる態様では、少なくとも 1 つの化合物または少なくとも 1 つの生成物および少なくとも 1 つの薬剤は、共同パッケージ化される。

【0373】

さらなる態様では、少なくとも 1 つの薬剤は、ホルモン療法剤である。なおさらなる態様では、ホルモン療法剤は、ロイプロリド、タモキシフェン、ラロキシフェン、メゲストロール、フルベストラント、トリプトレリン、メドロキシプロゲステロン、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、ピカルタミド、ゴセレリン、ヒストレリン、フルオキシメステロン、エストラムスチン、フルタミド、トレミフェン、デガレリクス、ニルタミド、アバレリクス、およびテストラクトンからなる群のうちの 1 つ以上、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体から選択される。

【0374】

さらなる態様では、少なくとも 1 つの薬剤は、化学療法剤である。なおさらなる態様では、化学療法剤は、アルキル化剤、抗代謝剤、抗腫瘍性抗生剤、分裂阻害剤、mT o r 阻害剤、またはその他の化学療法剤からなる群のうちの 1 つ以上から選択される。なおもさらなる態様では、抗腫瘍性抗生剤は、ドキソルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、ダウノルビシン、ダクチノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、プリカマイシン

10

20

30

40

50

、マイトマイシン、ペントスタチン、およびバルルピシンからなる群のうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体から選択される。よりさらなる態様では、抗代謝剤は、ゲムシタピン、5 - フルオロウラシル、カペシタピン、ヒドロキシウレア、メルカプトプリン、ペメトレキセド、フルダラビン、ネララビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、ブラトレキサート、フロクスウリジン、メトトレキサート、およびチオグアニンからなる群のうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体から選択される。なおさらなる態様では、アルキル化剤は、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファラン、カルムスチン、プスルファン、ロムスチン、ダカルバジン、オキサリプラチン、イホスファミド、メクロレタミン、テモゾロミド、チオテパ、ベンダムスチン、およびストレプトゾシンからなる群のうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体から選択される。なおもさらなる態様では、分裂阻害剤は、イリノテカン、トポテカン、ルビテカン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エトプシド (etoposide)、ピンクリスチン、イキサベピロン、ピノレルピン、ピンブラスチン、およびテニポシドからなる群のうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体から選択される。よりさらなる態様では、mT o r 阻害剤は、エベロリムス、シロリウムス (sir o l i u m u s)、およびテムシロリウムスからなる群のうちの1つ以上、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体から選択される。

10

5 . 非医学的使用

20

【 0 3 7 5 】

また、B T K を阻害する新たな治療剤の探索の一部として、ネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラット、およびマウス等の実験動物における、B T K 活性の阻害剤の効果の評価のための、インビトロおよびインビボの試験系の開発および標準化における薬理学的ツールとしての開示される化合物および生成物の使用も提供される。

F . 実験

【 0 3 7 6 】

以下の実施例は、当業者に、本明細書に特許請求される化合物、組成物、物品、デバイス、および/または方法がどのように作製され、評価されるかについての完全な開示および説明を提供するために提示され、それは本発明を単に例示するように意図され、発明者らが何を彼らの発明として見なすかについての範囲を限定するようには意図されない。数 (例えば、量、温度等) に関する正確性を確実にするための努力がなされてきたが、いくつかの誤差および偏差が考慮されるべきである。別途指示しない限り、部分は重量部であり、温度は 単位であるかまたは周囲温度であり、圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。

30

【 0 3 7 7 】

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法が、以下の実施例において例示説明される。出発物質および必須の中間体は、場合によっては市販されているか、または文献の手順に従ってもしくは本明細書に示されるように調製することができる。

【 0 3 7 8 】

40

以下の本発明の例となる化合物を合成した。実施例は、本発明を例示説明するために本明細書に提供され、決して本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。実施例は、典型的に、I U P A C 命名規則に従って、遊離塩基形態で図示される。しかしながら、実施例のうちのいくつかを、塩形態で得たか、または単離した。

【 0 3 7 9 】

示されるように、実施例のうちのいくつかを、1つ以上の鏡像異性体またはジアステレオマーのラセミ混合物として得た。化合物は、個々の鏡像異性体を単離するために、当業者によって分離されてもよい。分離は、化合物のラセミの混合物を、鏡像異性的に純粋な化合物とカップリングして、ジアステレオマー混合物を形成することによって行うことができ、続いて、個々のジアステレオマーの分離を、分別晶出またはクロマトグラフィー等

50

の標準的な方法によって行う。化合物のラセミまたはジアステレオマー混合物はまた、キラル固定相を使用したクロマト法によって直接分離することもできる。

1. 一般的方法

【0380】

すべての通常の試薬および溶媒は、Sigma Aldrichから購入し、入荷した時の状態で使用した。それらは、試薬用の純度が99%以上のものであった。いくつかの供給業者から得た特殊化学物質および構成要素は、最高純度（常に95%以上）のものであった。

【0381】

NMR分光法は、5 mmの広帯域プローブを装備した400 MHzで動作させて、標準的なパルス系列を用いて、Mercury 400 MHz上で行われた。化学シフト（ δ ）は、残留溶媒シグナルと比較して百万分率（ppm）単位で報告される。カップリング定数（J値）は、Hz単位によって表される。

【0382】

質量分析法は、Waters Quattro - IIの3連4重極質量分析計上で行われた。すべての試料は、陽性ESI - MSによって分析され、プロトン化した分子イオンの質量対電荷比（m/z）が報告される。

【0383】

マイクロ波支援反応は、様々な電力で、Biotage Initiator 2.5で行われた。

【0384】

水素化反応は、標準的なParr水素化装置において行われた。

【0385】

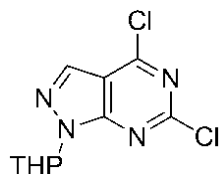
反応は、蛍光指示薬を含有する200 μ mのシリカゲルでコーティングされたBakerの柔軟性のある支持プレート上でTLCによって監視された。分取TLCは、蛍光（UV 254）指示薬を含有する1000または2000 μ mのシリカゲル層でコーティングされた20 cm \times 20 cmのAnaltech Uniplates上で行われた。溶出混合物は、v : vとして報告される。スポットの可視化は、紫外線光を用いて達成された。

【0386】

フラッシュクロマトグラフィーは、適切な大きさのRedisep Rf Goldまたは標準的な順相シリカまたは逆相C - 18カラムを用いて、Teledyne Isco CombiFlash RF 200上で行われた。粗化合物は、シリカゲル、70 ~ 230メッシュ40（順相用）またはCelite 503（逆相用）上に吸着させ、固体カートリッジに装填した。溶出混合物は、v : vとして報告される。

2,4,6 - ジクロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (pyrimidine) の調製

【化142】

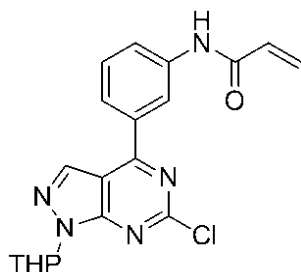


【0387】

pTsOH (30.2 mg, 0.159 mmol) を、テトラヒドロフラン（比率：1 : 1；体積：5 mL）およびCH₂Cl₂（比率：1 : 1；体積：5 mL）の混合物中の4,6 - ジクロロ - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (pyrimidine) (300 mg, 1.587 mmol) および3,4 - ジヒドロ - 2H - ピラン (200 mg, 2.381 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、その後、溶媒を真空内で除去した。残渣をCH₂Cl₂ (20 mL) 中に取り込み、水 (20 mL)

）中に注いだ。有機相を分離し、水相を CH_2Cl_2 （20 mL）で抽出し、組み合わせた有機相を水（40 mL）およびブライン（40 mL）で洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 / MeOH、99：1 漸増）によって精製し、淡白色油として表題化合物を得た（397 mg、1.454 mmol、収率92%）。 ^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ）： 8.19（s、1H）、5.99（dd、1H、 $J = 2.4 \text{ \& } 10.4 \text{ Hz}$ ）、4.12（m、1H）、3.79（m、1H）、2.53（m、1H）、2.13（m、1H）、1.93（m、1H）、1.76（m、2H）、1.64（m、1H）。ESI-MS：273.0 [M+H]⁺。

3. N-（3-（6-クロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル）フェニル）アクリルアミドの調製
【化143】

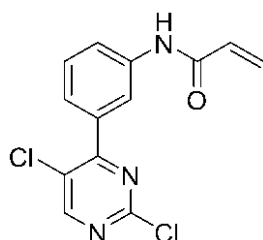


【0388】

4,6-ジクロロ-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン（pyrimidine）（100 mg、0.366 mmol）、（3-アクリルアミドフェニル）ボロン酸（70 mg、0.366 mmol）、およびトリフェニルホスフィン（4 mg、0.015 mmol）を、トルエン（7 mL）および1 Mの炭酸ナトリウム（39 mg、0.367 mmol）の混合物中に溶解し、その後、パラジウム（II）酢酸塩（2.0 mg、0.009 mmol）を添加し、反応混合物を80°Cで36時間撹拌した。その後、室温まで冷却し、次いで溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAc（20 mL）中に溶解し、水（10 mL）で洗浄した。有機層を分離し、次いで、水層をEtOAc（20 mL）で抽出した。有機層を組み合わせて、ブライン（20 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc / ヘキサン20%）によって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ）： 8.45（m、2H）、7.88（d、1H、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ ）、7.85（d、1H、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ ）、7.68（s、1H）、7.49（t、1H、 $J = 8.0 \text{ Hz}$ ）、6.46（m、1H）、6.27（m、1H）、6.06（d、1H、 $J = 10.4 \text{ Hz}$ ）、5.79（d、1H、 $J = 10.0 \text{ Hz}$ ）、4.12（m、1H）、3.82（t、1H、 $J = 10.0 \text{ Hz}$ ）、2.58（m、1H）、2.14（m、1H）、1.95（m、1H）、1.78（m、2H）、1.62（m、1H）。ESI-MS：384.10 [M+H]⁺。

4. N-（3-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）フェニル）アクリルアミドの調製

【化144】



【0389】

10

20

30

40

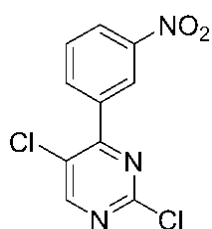
50

トルエン (10 mL) および炭酸カリウム (165 mg、1.194 mmol) の混合物中に 5 - ブロモ - 2 , 4 - ジクロロピリミジン (pyrimidine) (200 mg、1.090 mmol)、(3 - アクリルアミドフェニル) ボロン酸 (188 mg、0.984 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (12 mg、0.046 mmol) を溶解し、その後、パラジウム (II) 酢酸塩 (4.8 mg、0.021 mmol) を添加し、反応混合物を 40 で一晩撹拌した。TLC によって反応を監視し、反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 20%) によって粗物質を精製し、固体として表題化合物を得た (70%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.58 (s、1H)、8.07 (s、1H)、7.79 (d、1H、J = 8.0 Hz)、7.56 (m、1H)、7.39 (t、1H、J = 8.4 Hz)、6.38 (m、1H)、6.29 - 6.22 (m、1H)、5.70 (d、1H、J = 10.0 Hz)。ESI - MS : 294.0 [M + H]⁺。

10

5.2, 5 - ジクロロ - 4 - (3 - ニトロフェニル) ピリミジン (pyrimidine) の調製

【化 145】



20

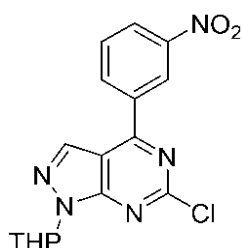
【0390】

2,4,5 - トリクロロピリミジン (pyrimidine) (100 mg、0.545 mmol)、(3 - ニトロフェニル) ボロン酸 (91 mg、0.545 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (5.72 mg、0.022 mmol) およびパラジウム酢酸塩 (2.448 mg、10.90 μmol) をトルエン (比率 : 9.000、体積 : 9 mL) およびメタノール (比率 : 1.000、体積 : 1.000 mL) 中に溶解し、次いで、炭酸ナトリウム (116 mg、1.090 mmol) を添加し、反応混合物を 100 で一晩撹拌した。TLC によって反応を監視し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 20%) によって精製した。所望の生成物は、非常に低い収率で形成された。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.81 (t、1H、J = 2.0 Hz)、8.74 (s、1H)、8.41 (m、1H)、8.26 (m、1H)、7.73 (t、1H、J = 8.0 Hz)。ESI - MS : 269.95 [M + H]⁺。

30

6.6 - クロロ - 4 - (3 - ニトロフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (pyrimidine) の調製

【化 146】



40

【0391】

4,6 - ジクロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン (pyrimidine) (100 mg、0.366 mmol)、(3 - ニトロフェニル) ボロン酸 (61.1 mg、0.366 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.84 mg、0.015 mmol)、およびパラジウム酢酸塩 (1.644 mg、7.32 μmol) をトルエンおよび 1 M の炭酸ナトリウム (78 mg、0.732 mmol) 中に溶解し、反応混合物を 90 で 24 時間加熱した。その後、室温

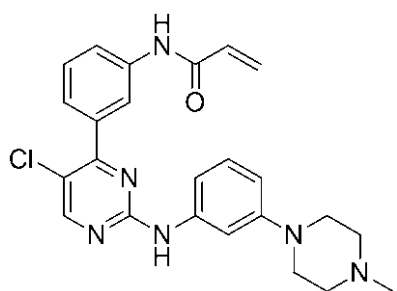
50

まで冷却し、次いで溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAc(20mL)中に溶解し、次いで、水(10mL)で洗浄した。有機層を分離し、水層をEtOAc(20mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、次いで、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン20%)によって精製し、表題化合物を得た(65mg)。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): 8.97(s、1H)、8.46(m、1H)、8.42-8.37(m、2H)、7.74(t、1H、J=8.4Hz)、6.04(dd、1H、J=2.4&10.4Hz)、4.08(m、1H)、3.78(m、1H)、2.54(m、1H)、2.10(m、1H)、1.92(m、1H)、1.74(m、2H)、1.59(m、1H)。ESI-MS: 360.1[M+H]⁺。

10

7. N-(3-(5-クロロ-2-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製

【化147】



20

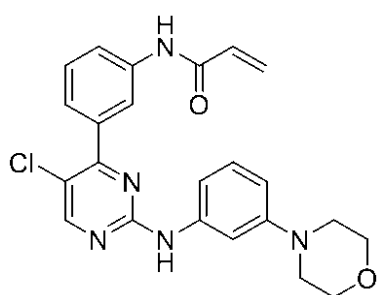
【0392】

N-(3-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド(50mg、0.170mmol)、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン(32.5mg、0.170mmol)、および炭酸カリウム(47.0mg、0.340mmol)をt-BuOH中に溶解し、Pd₂dba₃(4.67mg、5.10μmol)およびX-Phos(4.01mg、10.20μmol)を添加し、得られた混合物を100℃で12時間加熱した。冷却に続いて、溶媒を真空中で除去し、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(メタノール/DCM 4%)によって精製し、表題化合物を得た(24mg)。¹H NMR:(CD₃OD、400MHz): 8.42(s、1H)、8.21(s、1H)、7.80(d、1H、J=8.0Hz)、7.75(s、1H)、7.60(d、1H、J=8.0Hz)、7.44(t、1H、J=8.0Hz)、7.12(t、1H、J=8.0Hz)、7.01(d、1H、J=8.0Hz)、6.58(dd、1H、J=2.0&8.0Hz)、6.45-6.36(m、2H)、5.79(dd、1H、J=2.4&9.6Hz)、3.13(m、4H)、2.53(m、4H)、2.28(s、3H)。ESI-MS: 449.0[M+H]⁺。

30

8. N-(3-(5-クロロ-2-((3-モルホリノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製

【化148】



40

【0393】

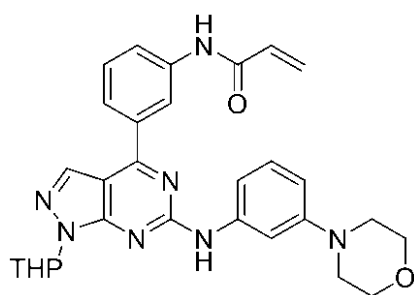
N-(3-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド(50mg、0.170mmol)、3-モルホリノアニリン(30.3mg、0.170m

50

mol)、および炭酸カリウム(58.7mg、0.425mmol)をt-BuOH(5mL)中に溶解し、Pd₂dba₃(6.23mg、6.80μmol)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(7.87mg、0.014mmol)を添加した。反応混合物を100℃まで12時間かけて加熱した。TLCによって反応を監視した。反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR:(CDCl₃, 400MHz): 8.39(s, 1H)、8.13(s, 1H)、7.88(s, 1H)、7.72(d, 1H, J=7.6Hz)、7.61(d, 1H, J=8.0Hz)、7.49(s, 1H)、7.39(m, 2H)、7.19(t, 1H, J=8.0Hz)、6.93(d, 1H, J=8.0Hz)、6.58(dd, 1H, J=2.0&8.0Hz)、6.45(d, 1H, J=16.8Hz)、6.27(dd, 1H, J=10.0&16.8Hz)、5.76(d, 1H, J=10.0Hz)、3.82(m, 4H)、3.13(m, 4H)。ESI-MS: 436.0[M+H]⁺。

9.N-(3-(6-(3-モルホリノフェニル)アミノ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製

【化149】

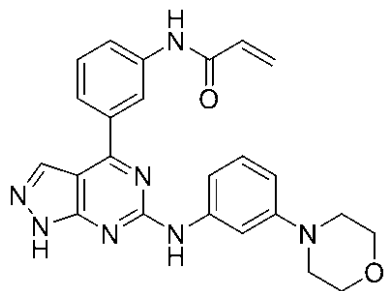


【0394】

N-(3-(6-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド(60mg、0.156mmol)、3-モルホリノアニリン(27.9mg、0.156mmol)、および炭酸カリウム(54.0mg、0.391mmol)をt-BuOH(5mL)中に溶解し、Pd₂dba₃(5.73mg、6.25μmol)および4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(7.24mg、0.013mmol)を添加した。反応混合物を100℃まで12時間かけて加熱した。TLCによって反応を監視した。反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、生成物をコンビ(comb i)フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR:(CDCl₃, 400MHz): 8.55(s, 1H)、8.37(s, 1H)、8.31(s, 1H)、8.19(s, 1H)、7.94(d, 1H, J=7.2Hz)、7.65(m, 2H)、7.39(t, 1H, J=8.0Hz)、7.20(m, 1H)、7.07(d, 1H, J=8.0Hz)、6.67(d, 1H, J=8.4Hz)、6.40(d, 1H, J=16.8Hz)、6.27(dd, 1H, J=10&16.8Hz)、5.82(d, 1H, J=8.4Hz)、5.72(d, 1H, J=10.8Hz)、4.13(m, 1H)、3.85(m, 4H)、3.67(m, 1H)、3.21(m, 4H)、2.46(m, 1H)、2.09(m, 1H)、1.92(m, 1H)、1.75-1.56(m, 3H)。ESI-MS: 526.2[M+H]⁺。

10.N-(3-(6-(3-モルホリノフェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製

【化 1 5 0】

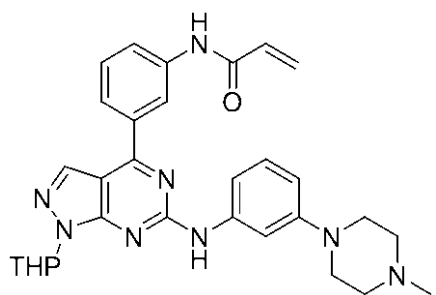


【0 3 9 5】

N - (3 - (6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (2 0 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) を D C M (体積 : 5 m l) 中 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (4 . 3 4 m g 、 0 . 0 3 8 m m o l) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (M e O H / D C M 5 %) によって精製し、固体として表題化合物を得た (9 m g 、 0 . 0 2 0 m m o l 、 収率 5 1 . 4 %) 。 ^1H NMR : (メタノール - d_4 、 4 0 0 M H z) : 8 . 7 1 (s 、 1 H) 、 8 . 3 2 (s 、 1 H) 、 7 . 9 9 (d 、 1 H 、 $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) 、 7 . 7 9 (s 、 1 H) 、 7 . 7 3 (d 、 1 H 、 $J = 9 . 2 \text{ Hz}$) 、 7 . 5 3 (t 、 1 H 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) 、 7 . 2 6 (d 、 1 H 、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 7 . 1 9 (t 、 1 H 、 $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 6 (d d 、 1 H 、 $J = 2 . 0 \text{ \& } 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 5 1 - 6 . 3 9 (m 、 2 H) 、 5 . 8 1 (d d 、 1 H 、 $J = 2 . 4 \text{ \& } 9 . 2 \text{ Hz}$) 、 3 . 8 5 (m 、 4 H) 、 3 . 2 0 (m 、 4 H) 。 E S I - M S : 4 4 2 . 2 [M + H] $^+$ 。

1 1 . N - (3 - (6 - ((3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの調製

【化 1 5 1】



【0 3 9 6】

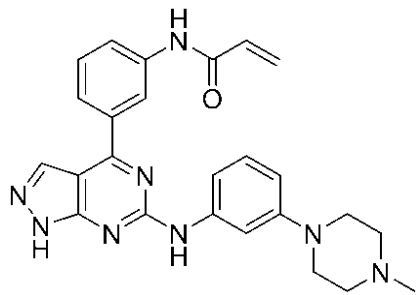
N - (3 - (6 - クロロ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (6 0 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l) 、 3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (2 9 . 9 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l) 、 および炭酸カリウム (5 4 . 0 m g 、 0 . 3 9 1 m m o l) を t - B u O H (5 m L) 中に溶解し、 Pd_2dba_3 (5 . 7 3 m g 、 6 . 2 5 μmol) および 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンチン (7 . 2 4 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 0 0 $^\circ\text{C}$ まで 1 2 時間かけて加熱した。TLC によって反応を監視した。反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、表題化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。 ^1H NMR : (CDCl_3 、 4 0 0 M H z) : 8 . 3 9 (s 、 1 H) 、 8 . 2 3 (s 、 1 H) 、 7 . 8 4 (d 、 1 H 、 $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) 、 7 . 7 9 (d 、 1 H 、 $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) 、 7 . 7 5 (s 、 1 H) 、 7 . 6 9 (s 、 1 H) 、 7 . 4 9 (m 、 2 H) 、 7 . 2 2 (d 、 1 H 、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 9 9 (d 、 1 H 、 $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) 、 6 . 6 5 (d d 、 1 H 、 $J = 2 . 0 \text{ \& } 8$

・4 Hz)、6.48 (d、1 H、J = 16.8 Hz)、6.29 (dd、1 H、J = 10.4 & 16.8 Hz)、5.96 (dd、1 H、J = 2.4 & 10.4 Hz)、5.79 (d、1 H、J = 11.2 Hz)、4.16 (m、1 H)、3.75 (m、1 H)、3.31 (m、4 H)、2.60 (m、5 H)、2.17 (s、3 H)、1.96 (m、2 H)、1.82 - 1.72 (m、2 H)、1.63 (m、1 H)。ESI-MS: 539.3 [M + H]⁺。

12. N - (3 - (6 - ((3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの調製

【化152】

10



【0397】

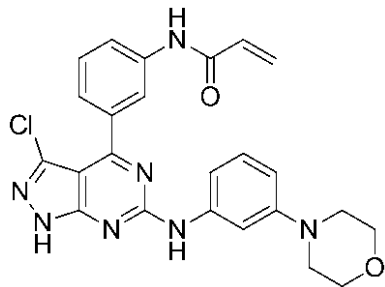
N - (3 - (6 - ((3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (15 mg、0.028 mmol) を DCM (体積: 5 ml) 中 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸 (3.18 mg、0.028 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM 5%) によって精製し、固体として表題化合物を得た。¹H NMR: (CD₃OD、400 MHz): 8.74 (s、1 H)、8.34 (s、1 H)、8.01 (d、1 H、J = 7.6 Hz)、7.73 (m、2 H)、7.55 (t、1 H、J = 7.6 Hz)、7.35 (d、1 H、J = 8.0 Hz)、7.23 (t、1 H、J = 8.0 Hz)、6.68 (dd、1 H、J = 2.0 & 8.0 Hz)、6.52 - 6.40 (m、2 H)、5.82 (dd、1 H、J = 2.0 & 9.6 Hz)、3.47 (m、2 H)、3.38 (m、4 H)、3.35 (m、2 H)、2.92 (s、3 H)。ESI-MS: 455.2 [M + H]⁺。

20

30

13. N - (3 - (3 - クロロ - 6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの調製

【化153】



40

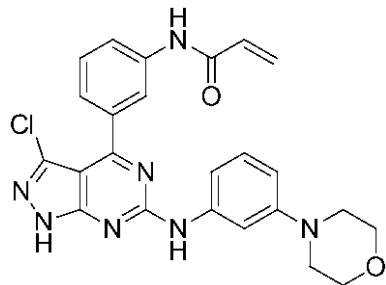
【0398】

N - (3 - (6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (100 mg、0.227 mmol) を DCM (10 ml) 中 1 - クロロピロリジン - 2, 5 - ジオン (30.2 mg、0.227 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。TLCによって反応を監視し、反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、残渣をエチル酢酸塩で抽出した。有機層を濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM 3%) に

50

よって精製し、固体として表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 8.64 (s, 1H)、8.57 (s, 1H)、8.32 (m, 2H)、7.92 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.73 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.49 (q, 1H, $J = 7.6 \text{ Hz}$)、7.31 (s, 1H)、6.49 - 6.38 (m, 2H)、5.81 (dd, 1H, $J = 2.8 \text{ \& } 9.2 \text{ Hz}$)、3.80 (m, 4H)、3.02 (m, 4H)。ESI-MS : 476.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

14. N - (3 - (3 - クロロ - 6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの調製
【化154】



10

【0399】

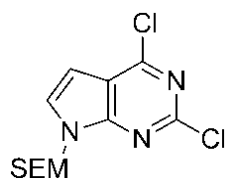
N - (3 - (6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (100 mg、0.227 mmol) を DCM (10 ml) 中 1 - クロロピロリジン - 2, 5 - ジオン (30.2 mg、0.227 mmol) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。TLC によって反応を監視し、反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、残渣をエチル酢酸塩で抽出した。有機層を濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (MeOH / DCM 3%) によって精製し、固体として N - (3 - (3 - クロロ - 6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (25%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : 8.75 (s, 1H)、8.38 (s, 1H)、8.03 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、7.95 (d, 1H, $J = 2.4 \text{ Hz}$)、7.74 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、7.56 (t, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$)、7.45 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ \& } 8.4 \text{ Hz}$)、7.44 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$)、6.52 - 6.40 (m, 2H)、5.82 (dd, 1H, $J = 2.4 \text{ \& } 9.2 \text{ Hz}$)、3.87 (m, 4H)、3.11 (m, 4H)。ESI-MS : 476.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

20

30

15. 2, 4 - ジクロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (pyrimidine) の調製

【化155】



40

【0400】

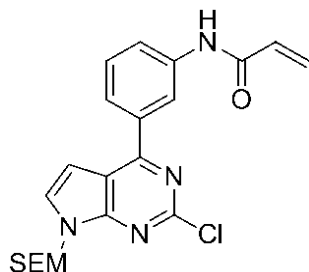
水素化ナトリウム (30.6 mg、1.276 mmol) を 0 で無水 DMF (10 mL) 中 2, 4 - ジクロロ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (pyrimidine) (200 mg、1.064 mmol) の撹拌溶液に添加した。室温で1時間の撹拌後、(2 - (クロロメトキシ) エチル) トリメチルシラン (0.226 ml、1.276 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を室温で12時間撹拌し、次いで、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) 中に注ぎ入れ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (30% E

50

t O A c / ヘキサン) によって精製し、シロップとして表題化合物を得た (210 mg、0.647 mmol、収率 60.8%)。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 7.37 (d、1H、J = 4.0 Hz)、6.66 (d、1H、J = 3.6 Hz)、5.60 (s、2H)、3.53 (t、2H、J = 8.4 Hz)、0.92 (t、2H、J = 8.4 Hz)、0.04 (s、9H)。質量 : 318.0 [M + H]⁺。

16. N - (3 - (2 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの調製

【化 156】



10

【0401】

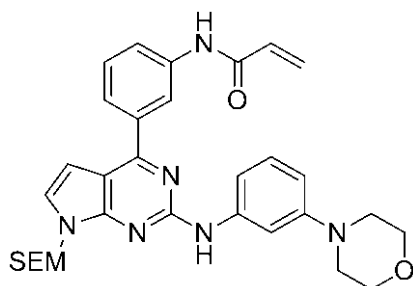
2, 4 - ジクロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン (pyrimidine) (25 mg、0.079 mmol)、(3 - アクリルアミドフェニル) ボロン酸 (15.00 mg、0.079 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (0.412 mg、1.571 μmol) およびパラジウム酢酸塩 (0.353 mg、1.571 μmol) を THF (80 mL) 中に溶解し、次いで、1 M の水性炭酸ナトリウム (20.82 mg、0.196 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を 150 °C まで 2 時間かけてマイクロ波照射を用いて加熱した。TLC によって反応を監視した。反応の完了後、冷却に続いて、反応混合物をエチル酢酸塩 (50 mL) で抽出し、有機層を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 20%) によって精製し、シロップとして表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : 8.42 (bs、1H)、7.89 (d、1H、J = 8.0 Hz)、7.83 (bs、1H)、7.72 (d、1H、J = 8.0 Hz)、7.47 (t、1H、J = 8.0 Hz)、7.38 (d、1H、J = 3.6 Hz)、6.98 (d、1H、J = 3.6 Hz)、6.46 (dd、1H、J = 1.2 & 16.8 Hz)、5.63 (s、2H)、3.56 (t、2H、J = 8.0 Hz)、0.93 (t、2H、J = 8.4 Hz)、0.04 (s、9H)。質量 : 429.3 [M + H]⁺。

20

30

17. N - (3 - ((2 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの調製

【化 157】



40

【0402】

N - (3 - (2 - クロロ - 7 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピラミジン (pyrimidine) - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (60 mg、0.140 mmol)、3 - モルホリノアニリン (24.93

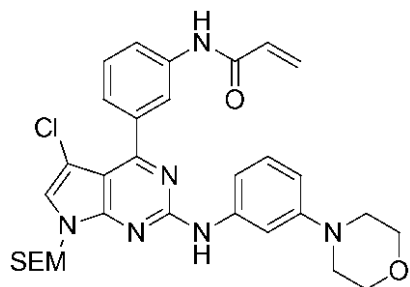
50

mg、0.140 mmol)、および炭酸カリウム(48.3 mg、0.350 mmol)をt-BuOH(5 mL)中に溶解し、次いで、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチン(3.24 mg、5.59 μ mol)およびPd₂dba₃(2.56 mg、2.80 μ mol)を添加し、次いで、反応混合物を160 °Cまで1~2時間かけてマイクロ波照射を用いて加熱した。TLCによって反応を監視した。反応の完了後、冷却に続いて、反応混合物をエチル酢酸塩(50 mL)で抽出し、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(2%メタノール/DCM)によって精製し、黄色固体として表題化合物を得た(35 mg、0.060 mmol、収率43.0%)。¹H NMR(400 MHz、CDCl₃): 8.56 (bs, 1H)、7.98 (m, 2H)、7.82 (d, 1H、J = 7.2 Hz)、7.78 (s, 1H)、7.58 (t, 1H、J = 7.6 Hz)、7.34 (t, 1H、J = 8.0 Hz)、7.24 (m, 2H)、6.93 (d, 1H、J = 3.2 Hz)、6.70 (d, 1H、J = 8.0 Hz)、6.60 (d, 1H、J = 17.2 Hz)、6.51 (dd, 1H、J = 10.4 & 16.8 Hz)、5.90 (d, 1H、J = 10.4 Hz)、5.68 (s, 2H)、3.99 (m, 4H)、3.68 (t, 2H、J = 8.4 Hz)、3.34 (m, 4H)、1.04 (t, 2H、J = 8.4 Hz)、0.041 (s, 9H)。

10

18. N-(3-(5-クロロ-2-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製
【化158】

20



【0403】

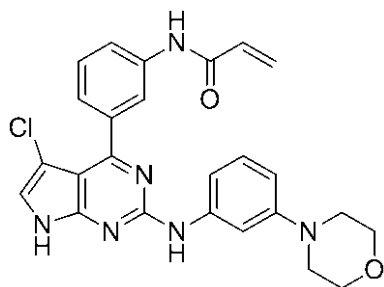
1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(5.85 mg、0.044 mmol)を一部ずつDCM(5 mL)中N-(3-(2-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-7-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド(25 mg、0.044 mmol)の溶液に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM 2%)によって精製し、固体として表題化合物を得た(5 mg、7.85 μ mol、収率17.92%)。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD): 8.74 (d, 1H、J = 2.8 Hz)、8.63 (s, 1H)、7.93 (d, 1H、J = 8.0 Hz)、7.84 (dd, 1H、J = 1.2 & 8.4 Hz)、7.58 (t, 1H、J = 8.0 Hz)、7.37 (d, 1H、J = 4.0 Hz)、7.31 (d, 1H、J = 9.2 Hz)、6.92 (d, 1H、J = 3.6 Hz)、6.63 (dd, 1H、J = 1.6 & 2.8 Hz)、6.56 (m, 2H)、5.93 (dd, 1H、J = 2.4 & 10.0 Hz)、5.61 (s, 2H)、3.90 (m, 4H)、3.67 (t, 2H、J = 8.4 Hz)、3.27 (m, 4H)、0.99 (t, 2H、J = 8.4 Hz)、0.01 (s, 9H)。質量: 605.4 [M+H]⁺。

30

40

19. N-(3-(5-クロロ-2-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製

【化 1 5 9】

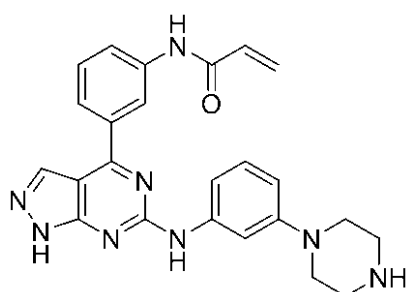


【 0 4 0 4】

3 Mの塩化水素 (6 . 0 3 m g、0 . 1 6 5 m m o l) を無水エタノール (1 0 m L) 中 N - (3 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (2 0 m g、0 . 0 3 3 m m o l) の攪拌溶液に添加した。還流温度で 1 2 時間、室温での攪拌後、次いで、飽和重炭酸ナトリウム (1 0 m L) 中に注ぎ入れ、E t O A c (2 x 5 0 m L) で抽出した。組み合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (3 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製し、固体として生成物 N - (3 - (5 - クロロ - 2 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (4 m g、8 . 3 4 μ m o l、収率 2 5 . 2 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、CD₃OD) : 8 . 7 4 (d、1 H、J = 2 . 4 H z)、8 . 5 4 (s、1 H)、7 . 8 7 (d、1 H、J = 7 . 2 H z)、7 . 7 4 (d、1 H、J = 8 . 0 H z)、7 . 5 2 (t、1 H、J = 8 . 0 H z)、7 . 3 4 (d、1 H、J = 3 . 2 H z)、7 . 2 4 (d、1 H、J = 8 . 8 H z)、6 . 8 4 (d、1 H、J = 3 . 2 H z)、6 . 5 8 (d d、1 H、J = 2 . 4 & 8 . 8 H z)、6 . 5 1 - 6 . 3 8 (m、2 H)、5 . 8 0 (d、1 H、J = 9 . 6 H z)、3 . 8 2 (m、4 H)、3 . 2 1 (m、4 H)。質量 : 4 7 5 . 0 [M + H]⁺。

2 0 . N - (3 - (6 - ((3 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの調製

【化 1 6 0】



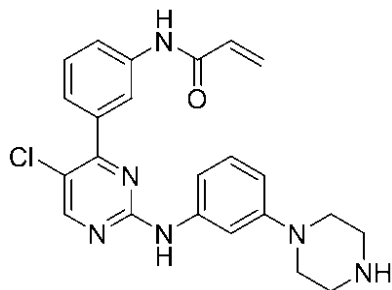
【 0 4 0 5】

2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (0 . 1 5 3 m l、2 . 0 0 1 m m o l) を D C M (5 m l) 中 t e r t - ブチル 4 - (3 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェニル) - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) アミノ) フェニル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (5 0 m g、0 . 0 8 0 m m o l) の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩 (約 8 ~ 1 6 時間) 攪拌し、その後、溶媒を真空下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (M e O H / D C M 5 %) によって精製し、固体として生成物 N - (3 - (6 - ((3 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド (2 2 m g、0 . 0 4 9 m m o l、収率 6 1 . 2 %) を得た。¹H NMR (4 0 0 M H z、CD₃OD) : 8 . 7 1 (s、1 H)、8 . 3 0 (s、1

H)、7.97(d、1H、J=7.6Hz)、7.71(s、1H)、7.68(d、1H、J=8.4Hz)、7.50(t、1H、J=8.0Hz)、7.30(d、1H、J=8.4Hz)、7.19(t、1H、J=7.6Hz)、6.64(dd、1H、J=1.6&8.4Hz)、6.51-6.38(m、2H)、5.80(dd、1H、J=2.8&9.6Hz)、3.41(m、4H)、3.36(m、4H)。ESI-質量：441.2[M+H]⁺。

21. N-(3-(5-クロロ-2-((3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製

【化161】



10

【0406】

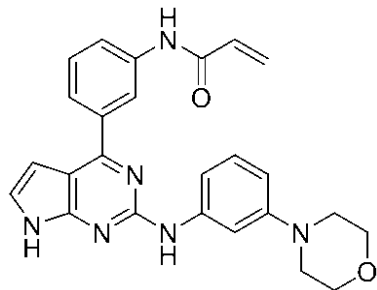
2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.215ml、2.80mmol)をDCM(5ml)中tert-ブチル4-(3-((4-(3-アクリルアミドフェニル)-5-クロロピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(60mg、0.112mmol)の溶液に添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌し、その後、溶媒を真空中で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/DCM 5%)によって精製し、固体として生成物N-(3-(5-クロロ-2-((3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド(30mg、0.068mmol、収率60.3%)を得た。1HNMR(400MHz、CD3OD)：8.42(s、1H)、8.27(s、1H)、7.72(d、1H、J=8.0Hz)、7.69(s、1H)、7.59(d、1H、J=7.6Hz)、7.45(t、1H、J=7.6Hz)、7.17(t、1H、J=8.4Hz)、7.11(d、1H、J=8.4Hz)、6.63(d、1H、J=7.6Hz)、6.50-6.36(m、2H)、5.79(dd、1H、J=2.0&9.6Hz)、3.34(m、4H)、3.28(m、4H)。ESI-質量：435.1[M+H]⁺。

20

30

22. N-(3-(2-((3-ホルホルノフェニル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの調製

【化162】



40

【0407】

3Mの塩化水素(9.59mg、0.263mmol)を無水エタノール(10mL)中N-(3-(2-((3-ホルホルノフェニル)アミノ)-7-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド(30mg、0.053mmol)の攪拌溶液に添加した。還流温度で2時間の攪拌後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(10mL)中に注ぎ入れ、EtOAc(2x50mL)で抽出した。組み合わせた有機層を水およびブラインで洗

50

浄し、次いで、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（30% EtOAc / ヘキサン）によって精製し、固体として表題化合物を得た。（収率：30%）。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz、 CD_3OD ）：9.66（s、1H）、7.99（1、1H）、7.76（d、1H、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ ）、7.59（m、2H）、7.47（t、1H、7.6 Hz）、7.34（d、1H、 $J = 7.6 \text{ Hz}$ ）、7.17（m、2H）、6.66（d、1H、 $J = 6.4 \text{ Hz}$ ）、6.48 - 6.35（m、2H）、5.79（dd、1H、 $J = 2.4 \text{ \& } 9.2 \text{ Hz}$ ）、3.79（m、4H）、3.12（m、4H）。質量：441.20 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

23. 例示的な化合物の特徴付け

【0408】

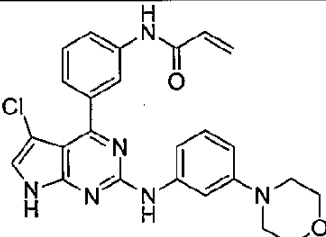
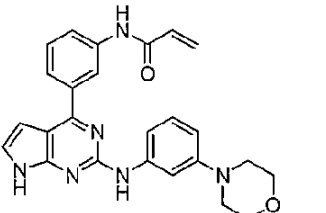
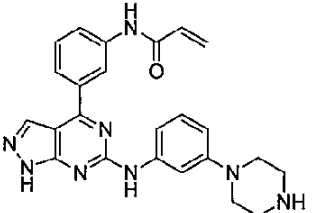
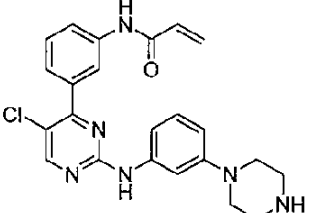
10

本明細書で上に記載されるものと同じまたは類似の方法で置換N - （3 - （ピリミジン - 4 - イル）フェニル）アクリルアミド類似体を合成し、表Iにおいて以下に示す。必須の出発物質は、市販されていたか、文献に記載されていたか、または有機合成の技術分野の専門家によって容易に合成された。

【表 1 - 1】

表 I	構造	名称	[M+H] ⁺	
番号				
1		<i>N</i> -(3-(5-クロロ-2-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	449.0	10
2		<i>N</i> -(3-(5-クロロ-2-((3-モルホリノフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	436.0	
3		<i>N</i> -(3-(6-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	442.2	20
4		<i>N</i> -(3-(6-((3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	455.2	30
5		<i>N</i> -(3-(3-クロロ-6-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	476.1 , 475.93	
6		<i>N</i> -(2-クロロ-5-(3-クロロ-6-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-1 <i>H</i> -ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	509.9 , 510.38	40

【表 1 - 2】

番号	構造	名称	[M+H] ⁺
7		N-(3-(5-クロロ-2-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	475.0 、474. 94
8		N-(3-(2-((3-モルホリノフェニル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	440.50 、441. 20
9		N-(3-(6-((3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	440.50 、441. 20
10		N-(3-(5-クロロ-2-((3-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド	434.92 、434. 92

24. 細胞培養

【0409】

すべての細胞株は、37 °C および5% CO₂で、10%ウシ胎仔血清(「FBS」)および1%ペニシリン/ストレプトマイシン(100 IU/mLのペニシリンおよび100 μg/mLのストレプトマイシン)を添加したRPMI-1640培地中に培養された。さらなる補充物質を、以下の表に示す。ATCCは、American Type Culture Collection(Manassas, Virginia)であり、DSMZは、Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH(German Collection of Microorganisms and Cell Cultures; Braunschweig, Germany)である。これらの研究において一般的に使用される細胞株を、以下の表IIに示す。

【表 2】

表 I I

細胞株	組織起源	ATCC/DSMZ 番号	培養培地
BxPC-3	膵臓腺癌	CRL-1687(AT CC)	RPMI-1640
GRANTA-519	高悪性度のB-NHL(白血病性 形質転換型マントル細胞リ ンパ腫、IV期	ACC 342(DSM Z)	ダルベッコME M(4.5g/L グル コース)+2mM L-グルタミン
OPM-2	白血病相における多発性骨 髄腫(IgGラムダ)	ACC 50(DSMZ)	RPMI-1640
ラモス(RA-1)	バーキットリンパ腫	CRL-1596(AT CC)	RPMI-1640

10

25. BTKキナーゼアッセイ：ADP生成アッセイ

【0410】

化合物の阻害活性についての第1のアッセイは、本明細書に記載されるADP生成アッセイであった。試験化合物は、キナーゼ反応緩衝液中で所望の濃度まで希釈し、(His)₆タグ付きの組み換え完全長ヒトBTKキナーゼ(81.3kDa; Invitrogen Corporation, Carlsbad, California)とともに短時間インキュベートした。記載されるアッセイは、無地の白色壁プレートを用いた標準的な384ウェル形式で使用された体積に基づいている。その後、反応は、ATPおよびミエリン塩基性タンパク質(MBP)の基質(Millipore Corporation, Waltham, Massachusetts)を添加することによって開始された。アッセイ反応混合物(5mL体積)の組成は、5% v/v DMSO、60nM BTK、1.6μM ATP、および20μM MBPの基質であった。室温で60分間インキュベートした後、5mLのADP-Glo試薬(Promega Corporation, Madison, Wisconsin)をそれぞれのウェルに添加し、さらに40分間インキュベートした。試薬はキナーゼ反応を停止し、消費されていないATPを枯渇させた。次いで、キナーゼ検出試薬(10mL; Promega Corporation)をそれぞれのウェルに添加した。キナーゼ検出試薬は、ADPをATPに変換する試薬を含み、ATPを検出するためにルシフェラーゼおよびルシフェリンを提供する。発光は、EnVisionマイクロプレートリーダー(PerkinElmer)上で測定された。それぞれの反応からの発光量は、BTKキナーゼ活性と直接相関する。阻害の割合およびIC₅₀値は、薬物処理されたウェル中の酵素活性を適切な対照と比較することによって計算された。

20

30

26. BTKキナーゼアッセイ：時間分解FRETアッセイ

【0411】

化合物の活性は、規定通りに、本明細書に記載される第2のアッセイを用いて確認された。第2のアッセイは、時間分解FRETキナーゼアッセイであった。試験化合物は、キナーゼ反応緩衝液中で所望の濃度まで希釈し、BTKキナーゼ(上述の通りに; Invitrogen)とともに短時間インキュベートする。反応は、ATPおよび酵素基質HTRF(登録商標) KinEASE(商標)-TK基質-ビオチン(Cisbio US, Bedford, Massachusetts)を添加することによって開始される。反応物(10μl)の組成物は、1% v/v DMSO、10nM BTK、60μM ATP、および1μM 基質であった。室温で60分間インキュベートした後、酵素反応は、ユーロピウム標識(Eu³⁺-クリプテート)抗ホスホチロシン抗体(Cisbio

40

50

）およびストレプトアビジン - X L 6 6 5 (C i s b i o) も含有する、E D T A 含有緩衝液によって停止する。ユーロピウム標識抗体は、基質がリン酸化されるとき、ストレプトアビジン複合体を通じてビオチン化した T K 基質に結合する、ストレプトアビジン - X L 6 6 5 を用いて、時間分解 F R E T シグナルを発生する。室温で 1 時間インキュベートした後、蛍光が、E n V i s i o n マイクロプレートリーダー上で、3 2 0 n m の励起ならびに 6 1 5 および 6 6 5 n m の二重発光で測定された。シグナルは、T R - F R E T 比 (6 6 5 : 6 1 5) において表される。

27. 細胞生存性アッセイ

【0412】

細胞を、上述の通りに成長させ、このアッセイのために、細胞は新たに採取され、次いで、標準的な無地白色壁の 3 8 4 ウェルプレート中で、1 ウェル当たり 1 0 0 0 個の細胞の密度で、(上述の通りに) 4 5 m L の適切な培地中に播種した。細胞は、3 7 °C および 5 % C O₂ で、一晚のインキュベーションによって付着させた。試験化合物を、使用した細胞に対して適切な培地 (3 % D M S O を含有) 中で 1 0 倍濃度まで希釈し、5 m L のこれらの希釈液は、細胞を含有する適切なウェルであった。試験化合物は、一般的には、三重で試験を行った (すなわち、所与の濃度の化合物を三重のウェル中でアッセイした) 。薬物処理された細胞および適切な対照を含有するプレートを、9 6 時間インキュベートした。インキュベーション終了時、4 0 m L の A T P - l i t e (P e r k i n E l m e r , I n c . , W a l t h a m , M a s s a c h u s s e t t s) 試薬をそれぞれにウェルに添加し、発光シグナルを E n V i s i o n マイクロプレートリーダー上で測定した。このアッセイを使用して得られる代表的な細胞生存性データを、化合物 3 および 9 に関して図 9 に示す。

28. I C₅₀ 計算

【0413】

I C₅₀ 値は、G r a p h P a d P r i s m 5 ソフトウェアを用いて決定される。データは、薬物のそれぞれの濃度に対する阻害の割合として、ソフトウェアに X Y プロットとして入力した。薬物の濃度値は、対数変換され、G r a p h P a d ソフトウェア内の「S 字状用量反応 (可変勾配) 」オプションを用いて、非線形回帰が実行され、データをモデル化し、I C₅₀ 値を計算した。報告された I C₅₀ 値は、5 0 % の阻害に達した時点の薬物の濃度である。

29. B t k アッセイにおける置換 N - (3 - (ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド類似体の活性

【0414】

本明細書で以下に記載の B T K アッセイ、すなわち、A D P 生成アッセイおよび / または時間分解 F R E T アッセイのいずれかにおいて活性 (I C₅₀) を決定し、そのデータを表 I I I に示す。化合物番号は、表 I において使用される化合物番号と対応する。以下の表において、「A D P アッセイ」は、キナーゼによる A T P の使用から生じる A D P の産生を測定するアッセイを指し、「H T R F アッセイ」は、実施例において記載される時間分解された F R E T キナーゼアッセイを指す。所与の列における複数の値は、所与の化合物に対する 2 つ以上のアッセイの結果を示す。表 I I I における A D P アッセイの I C₅₀ 値を決定するために使用される代表的なデータの種類の、化合物 3、4、および 5 に関して図 8 に示される。

【表 3】

表 I I I

番号	IC ₅₀ (μ M)	
	ADPアッセイ	HTRFアッセイ
1	0.029、0.014	0.0142
2	0.070	不検出
3	0.005、0.006、0.008	0.008
4	0.009	0.0091
5	0.096	0.175
6	≥100	>100
7	0.096	0.175
8	不検出*	>10
9	不検出	0.014
10	不検出	0.070

10

*「不検出」は、示されるアッセイにおいてパラメータを決定したことを示す。

30. N - (3 - (6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドの A D M E 特性
【 0 4 1 5 】

20

代表的な開示される化合物である、表 I の化合物 3 に対応する化合物 3 (N - (3 - (6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド) のいくつかの A D M E 特性を決定した。チトクロム P 4 5 0 酵素の薬物阻害は、臨床における薬物 - 薬物相互作用問題の共通原因である。一般的にスクリーニングされるチトクロム P 4 5 0、具体的には、1 A 2、2 C 9、2 C 1 9、2 D 6、および 3 A 4 イソ型に対するアッセイにおいて、化合物を試験した。I n v i t r o g e n P 4 5 0 B A C U L O S O M E S (登録商標) 試薬および V i v i d (登録商標) C Y P 4 5 0 S c r e e n i n g 基質を使用して、試験化合物の 1 0 ポイント滴定を用いて、2 連で I C₅₀ 決定を行った。試験化合物の阻害パーセント対濃度を示すデータを図 3 に示す。I C₅₀ 値を計算し、表 I V に要約する。データは、代表的な化合物である化合物 3 が、B O M C C 基質を用いたイソ型 3 A 4 試験を除いて、試験されたすべてのチトクロム P 4 5 0 酵素に関してマイクロモル I C₅₀ を有したことを示す。

30

【表 4】

表 I V

CYP性	IC ₅₀ (nM)
1A2	≥10,000
2C9	2,170
2C19	2,630
2D6	≥10,000
3A4/BOMCC	670
3A4/DBOMF	2,050

40

【 0 4 1 6 】

細胞膜透過性は、重要な薬物特性である。典型的には、薬物候補は、C a c o - 2 細胞膜貫通透過性アッセイにおける試験である。化合物 3 を双方向透過性アッセイにおいて試験し、その結果を表 V に示す。データは、良好な細胞膜透過性を有する代表的な化合物と一致し、排出比率は細胞から薬物の能動的排出と一致する。研究は、当該技術分野で既知

50

の標準技術を使用して行われた。

【表 5】

表V

回収%		P _{app} (x10 ⁻⁶ cm/s)		排出比率	透過性分類	有意な排出
A-B	B-A	A-B	B-A			
41	84	5.81	34.9	6.0	高い	有

【0417】

10

また、代表的な化合物である化合物3を血漿安定性アッセイにおいても評価した。簡潔に述べると、化合物は、3種の哺乳類種（ヒト、ラット、およびマウス）からの血漿中1 μMの濃度で存在した。LC-MS/MSアッセイを使用して、示される時点における無処置薬物（すなわち、修飾されていない薬物）の濃度を決定した。その結果を表V Iに示す。データは、試験条件下における良好な薬物安定性と一致する。

【表 6】

表V I

種	化合物残存* (初期量の%)					t _{1/2} ** (分)
	0分	15分	30分	60分	120分	
ヒト	100	90.1	99.6	91.3	78.6	>120
ラット	100	95.2	92.9	80.2	55.9	>120
マウス	100	100	101	85.8	91.7	>120

20

*試験化合物の残存パーセントを、LC-MS/MSによって内部標準に対する試験化合物のピーク面積比に基づいて計算した。

**半減期（t_{1/2}）を、t_{1/2} = 0.693 / k（式中、kは、インキュベーション時間に対する残存する自然対数パーセントのプロットの勾配に基づく排出速度定数である）に基づいて計算した。最大インキュベーション時間において残存パーセントが50%以上であった場合、半減期は最長インキュベーション時間「よりも大きい」として表される。

30

【0418】

また、マイクロソーム調製を用いてインキュベートされる場合、化合物3の安定性に関してもデータが得られた。細胞マイクロソームにおいて少なくとも部分的に薬物代謝が生じることがあり、このため、アッセイは代謝修飾に対する薬物の安定性を評価する。化合物3の濃度は、アッセイ系において1 μMであり、示されるマイクロソームは、1ミリリットル当たり0.5 mgの総タンパク質で存在した。LC-MS/MSアッセイを使用して、示される時点における無処置薬物の濃度を決定した。陽性対照、テストステロンを使用して、本研究において使用されたマイクロソームの酵素活性を評価した。対照アッセイは、本研究で使用されたマイクロソームが代謝活性であったことを示すテストステロンの急速消失を示した。その結果を表V I Iに示す。

40

【表 7】

表V I I

種	化合物残存* (初期量の%)					$t_{1/2}$ ** (分)	CL _{init} *** (mL/分/mg タ ンパク質)
	0分	10分	20分	30分	60分		
ヒト	100	61.1	36.0	20.4	7.89	16	0.085
ラット	100	55.2	33.6	20.5	5.13	14	0.10
マウス	100	24.3	6.12	1.62	0.72	<10(8.6)	0.16

* 試験化合物の残存パーセントを、LC-MS/MSによって内部標準に対する試験化合物のピーク面積比に基づいて計算した。

** 半減期 ($t_{1/2}$) を、 $t_{1/2} = 0.693 / k$ (式中、 k は、インキュベーション時間に対する残存する自然対数パーセントのプロットの勾配に基づく排出速度定数である) に基づいて計算した。最短インキュベーション時間におおて残存パーセントが50%以下であった場合、半減期は最短インキュベーション時間「よりも小さい」として表される。計算が行われた際、計算された半減期は、丸括弧内に示される。

*** 固有クリアランス (CL_{init}) を、 $CL_{init} = k / P$ (式中、 k は排出速度定数であり、 P はインキュベーション混合物中のタンパク質濃度である) に基づいて計算した。

【0419】

インビボでの薬物代謝は、細胞物質と共有結合性付加物を形成する反応性中間体をもたらし得る。反応性代謝物のそのような共有結合は、重度の薬物有害反応に關与する可能性がある。しかしながら、共有結合アッセイは低処理量および高濃度であり、ヒト肝臓マイクロソームにおける薬物グルタチオン複合体の捕捉を測定する定性捕捉アッセイは、共有結合反応に關与する薬物候補の傾向に關する情報を提供することができる。グルタチオン (GSH) 捕捉アッセイを代表的な開示される化合物である、化合物3に対して行い、その結果を表V I I Iに示す。結果は、0時点での無処置の化合物3のピーク面積と比較したピーク面積のパーセントとして表されるGSH複合体化 (はっきりと異なるGSH複合体を示すGSH-1、GSH-2、GSH-3、およびGSH-4と標識される) の相対的な定量化を示す。1ミリリットル当たり1mgの総ヒト肝臓マイクロソームタンパク質を用いてアッセイを行った。

【表 8】

表V I I I

分析物	m/z*	親化合物と比較した%	
		0分	60分
化合物3	442.1950(5.80)	100	47
GSH-1	749.2773(5.82)	0.009	8.1
GSH-2	745.2460(5.92)	未検出	0.57
GSH-3	765.2726(5.74)	未検出	0.20
GSH-4	723.2632(5.26)	未検出	0.10

* 保持時間 (分) は、丸括弧内に表される。

31. N - (3 - (6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) フェニル) アクリルアミドに対するキナーゼ活性スクリーン

【0420】

代表的な開示される化合物である、表Iの化合物3に対応する化合物3 (N - (3 - (6 - ((3 - モルホリノフェニル) アミノ) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン

- 4 - イル) フェニル) アクリルアミド) のキナーゼ選択性を複数のキナーゼアッセイにおいて評価した。広範囲のスクリーンを、KINOMEscan Assay Panel を使用して、451種のキナーゼに対して行った。結果は、S-Score(35) = 0.03を用いて14の相互作用をマッピングすることができた。相互作用は、図4(パネルAおよびB)において強調され、図面中の黒い円で示される。

【0421】

さらに、6つの特定のキナーゼアッセイにおいて化合物IC₅₀を決定した。化合物がアッセイされたキナーゼは、次の通りである：BMX/ETK、BTK、EGFR(T790M)、ERBB4/HER4、JAK3、およびTEC。1μMのATPの存在下でアッセイを行い、10μMから始まる3倍段階希釈を用いて2連の10用量形式で行った。計算されたIC₅₀を表IXに示し、これらのアッセイからの代表的な用量応答曲線を図5に示す(パネルA：BMX/ETKキナーゼアッセイ、パネルB：BTKキナーゼアッセイ、パネルC：EGFR(T790M)キナーゼアッセイ、パネルD：ERBB4/HER4キナーゼアッセイ、パネルE：JAK3キナーゼアッセイ、およびパネルF：TECキナーゼアッセイ)。図中のデータは、個々のアッセイ2重アッセイがデータと合う線を生じること示し、100%活性は試験化合物の存在下における活性である。各キナーゼアッセイを陽性対照としてスタウロスポリンを用いて行い、それらもまた、20μMから始まる3倍段階希釈を用いて2連の10用量形式でアッセイした。データは、化合物がTecファミリーのキナーゼ(Tec、Btk、Bmx/ETK)、ならびにEGFRおよびERBB4に対して良好な活性を有したことを示す。これらの後の2つのキナーゼは、開示される化合物のマイケル受容体との反応に適している位置でシステイン残基を有することが知られている。特定の理論に拘束されることを望むものではないが、データは、開示される化合物が活性部位に好適に位置するシステイン残基を有するタンパク質キナーゼに対して活性を有することを示す。

【表9】

表IX

キナーゼ	IC ₅₀ (nM) 化合物 #3	スタウロスポリン
BMX/ETK	9.26	3.04
BTK	12.35	8.41
EGFR(T790M)	979.30	2.45
ERBB4/HER4	17.47	72.64
JAK3	66.59	<1.0
TEC	50.22	25.21

32. N-(3-(6-(3-モルホリノフェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドのHERG活性

【0422】

代表的な開示される化合物である、化合物3(N-(3-(6-(3-モルホリノフェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド)の活性をHERGチャネルアッセイにおいて評価した。簡潔に述べると、過剰発現したHERGチャネルを有する膜調製物を用いて、530nmの励起および580nmの発光でInvitrogen Predictor(商標)HERG Fluorescence Polarization Assayを使用して化合物を評価した。アッセイ陽性対照として既知のHERGチャネル阻害剤であるE-4031(N-[4-[[1-[2-(6-メチル-2-ピリジニル)エチル]-4-ピペリジニル]カルボニル]フェニル]メタンスルホンアミドジヒドロクロリド)を使用して、化合物を2連の

10ポイント用量応答曲線において試験した。データを図6に示し、図は、化合物に対する平均阻害を示す。化合物は、10,000 nM超で IC_{50} 値を有する条件下(斜面勾配0.97、 R^2 値=0.6381)で、本質的にHERGチャネルの阻害がないことを示した。

33.N-(3-(6-(3-モルホリノフェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドの薬物動態特性
【0423】

代表的な開示される化合物である、表Iの化合物3に対応する化合物3(N-(3-(6-(3-モルホリノフェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド)の薬物動態挙動をマウスにおいて評価した。本明細書で使用されるとき、「試験化合物」とは、化合物3を指す。1投薬群当たり3匹の動物を使用して本研究を行った。次のように動物に投薬した：a)群1に静脈内投与によって5 mg/kgの試験化合物を投与した、b)群2に塩基形態の試験化合物を用いて強制経口投与によって10 mg/kgで投薬した、およびc)群3にHCl塩の試験化合物を用いて強制経口投与によって10 mg/kgで投薬した。次の時点で採取された試料に関して試験化合物の血漿濃度を決定した：0.08、0.25、0.50、1、2、4、8、および24時間。静脈内経路および経口投薬に関する各時点における平均血漿濃度を図7に示す。個々の値は、平均の25%以内であった。データを使用して、表Xに示される標準薬物動態パラメータを計算した。

【表10】

表X

薬物動態パラメータ	投与経路		
	静脈内	経口 (塩基形態)	経口 (HCl塩)
C_{max} (ng/mL)	3517	299	465
T_{max} (時間)	0.08	0.50	0.25
AUC_{0-4} (時間・ng/mL)	1179*	270	357
V_{ss} (L/kg)	2.6	n.a.	n.a.
CL(mL/分/kg)	67	n.a.	n.a.
$T_{1/2}$	1.5	n.a.	n.a.
%F	n.a.**	2.3	3

* AUC_{0-t} (時間・ng/mL) = 1233、**「n.a.」は、該当しないデータを示す。

【0424】

代表的な開示される化合物である、表Iの化合物3に対応する化合物3(N-(3-(6-(3-モルホリノフェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミド)の薬物動態挙動もまた、ラットにおいて評価した。以下に示されるように、各群において3匹の雄のスプラグドローラットを使用して、研究を行った：

【表 1 1】

表 X I

投薬情報							
群	日	試験化合物	経路	製剤ビヒクル	用量*	用量体積**	濃度***
1	1	対照(ビヒクル)	静脈内	4.5% エタノール、20% PG、30% PEG400、45.5% H ₂ O	—	2.5	—
2	1	対照(ビヒクル)	経口	4.5% エタノール、20% PG、30% PEG400、45.5% H ₂ O	—	5	—
3	1	3	静脈内	4.5% エタノール、20% PG、30% PEG400、45.5% H ₂ O	5	2.5	2
4	1	3	経口	4.5% エタノール、20% PG、30% PEG400、45.5% H ₂ O	20	5	4

*単位：m g / k g

**単位：m L / k g

***単位：m g / m L

【 0 4 2 5 】

溶液製剤を次のように調製した：(A) 静脈内経路 (「 i . v . 」) : 3 の秤量分量 (1 0 . 4 5 m g) を

1 0 m L の透明ガラスバイアル瓶に移す。ここに 0 . 2 3 1 m L のエタノール (4 . 5 %) を添加した、ボルテックス混合および超音波処理した。ここに 1 . 0 2 8 m L のプロピレングリコール (2 0 %) を添加し、ボルテックス混合および超音波処理した。1 . 5 4 3 m L の P E G 4 0 0 (3 0 %) を添加し、ボルテックス混合および超音波処理した。最後に、2 . 3 4 0 m L の水 (4 5 . 5 %) を徐々に添加し、ボルテックス混合および超音波処理し、2 m g / m L 濃度の溶液を作製した。シリンジフィルター (0 . 2 2 μ m) を使用して最終溶液を濾過した。および (B) S C - 1 3 4 4 の秤量分量 (2 7 . 4 3 m g) を

1 0 m L の透明ガラスバイアル瓶に移す。ここに 0 . 3 0 4 m L のエタノール (4 . 5 %) を添加し、ボルテックス混合および超音波処理した。ここに 1 . 3 5 0 m L のプロピレングリコール (2 0 %) を添加し、ボルテックス混合および超音波処理した。2 . 0 2 4 m L の P E G 4 0 0 (3 0 %) を添加し、ボルテックス混合および超音波処理した。最後に、3 . 0 7 0 m L の水 (4 5 . 5 %) を徐々に添加し、ボルテックス混合および超音波処理し、4 m g / m L 濃度の溶液を作製した。シリンジフィルター (0 . 2 2 μ m) を使用して最終溶液を濾過した。

【 0 4 2 6 】

ラットの血漿試料中の 3 の定量化のための目的に適った L C - M S / M S 法を使用して、生物分析を行った。本方法に対する較正曲線 (C C) を、ダブルブランクおよびゼロ標準試料とともに 9 つの非ゼロ較正標準で構成した。研究試料を 2 組の品質対照試料とともに分析した (6 つの Q C 試料 ; 低、中、および高 Q C 試料の 3 通り) 。簡潔に述べると、L C - M S / M S 法は、次のパラメータを使用した : a) 勾配移動相 (ポンプ A : 水中 0

．1%ギ酸、ポンプB：100%メタノール）、b) X B r i d g e C 8、50×4.6 mm、3.5 μ (水)カラム、c) 注入量10 μ L、d) 流速1.00 mL / 分、e) 実行時間3.50分、f) 試料冷却温度10、およびg) カラムオープン温度40。試料校正曲線は、0.2 μ g / mLの内部標準物質（テルミサルタン）で1.02～1023 ng / mLであった。簡潔に述べると、生化学的試料を次のように調製した：50 μ Lの試料を150 μ Lの内部標準物質と混合し、次いで、混合物を5分間800 rpmでボルテックス混合し、4000 rpmで5分間遠心分離し、150 μ Lの試料上清を別々の管に移し、75 μ Lのメタノール：水（1：1）で希釈し、LC / MS / MSに注入した。

【0427】

Phoenixソフトウェア（6.3版）の非区画分析ツールを使用して、血漿薬物動態パラメータを計算し、各群における個々の動物から決定した。血漿濃度 - 時間曲線下面積（ AUC_{0-t} および AUC_{inf} ）、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）、クリアランス（CL）、分布量（ V_{ss} ）、ならびに平均滞留時間（MRT）を静脈内群から計算した。ピーク血漿濃度（ C_{max} ）、ピーク血漿濃度に達するまでの時間（ T_{max} ）、 AUC_{0-t} および AUC_{inf} 、ならびに絶対経口バイオアベイラビリティ（F）を経口群から計算した。

【0428】

平均血漿濃度 - 時間プロファイルを図10および11に示す、すなわち、個々の値の平均濃度値を示される時点において本研究群の各ラットから得た。図10は、単回用量の静脈内投与（5 mg / kg）後の平均血漿濃度 - 時間プロファイルを示す。図11は、単回用量の強制経口投与（20 mg / kg）による経口投与後の平均血漿濃度 - 時間プロファイルを示す。

【0429】

ラットへのSC - 1344（5 mg / kg）の静脈内溶液投与後、平均 AUC_{0-t} および $T_{1/2}$ は、それぞれ、1063 ng · h / mLおよび2.71時間であった。SC - 1344は、ラットにおける肝血流量より少々高いクリアランス（CL）79.7 mL / 分 / kgを示した。SC - 1344の平均の推定定常状態分布量（ V_{ss} ）は、体重に正規化された体内総水分（すなわち、0.7 L / kg）よりもおよそ11倍高い7.91 L / kgであった（表5）。

【0430】

SC - 1344（20 mg / kg）溶液の経口投与後、平均 C_{max} は23.1 ng / mLであることが分かり、平均 AUC_{0-t} は104 ng · h / mLであることが分かった。絶対経口バイオアベイラビリティは、2.44%であることが分かった（以下表XII）。

【表12 - 1】

表XII

製剤	経路/用量(mg/kg)	T_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h*ng/mL)
(溶液)	IV(5)	NA	1845±119 ^a	1063±210
(溶液)	PO(20)	2.00 (1.00~4.00) ^c	23.1±16.8	104±95.2

^a逆外挿濃度、^b AUC_{0-t} および正常用量をバイオアベイラビリティ（F%）計算に使用した、^c T_{max} に関して中央値および範囲を報告した、^d1匹の動物データ、NA：該当せず。

【表 1 2 - 2】

表X I I (続き)

製剤	AUC _{0-inf} (h*ng/mL)	T _{1/2} (時間)	CL(mL/分/kg)	V _{ss} (L/kg)	F ^b (%)
(溶液)	1071±205	2.71 ± 0.3 2	79.7 ± 14.9	7.91 ± 2.5 6	2.44
(溶液)	254 ^d	NA	NA	NA	

10

3 4 . 予期されるインビボの抗腫瘍効果

【 0 4 3 1】

開示される化合物のインビボ効果の以下の実施例が、予測される。一般に、BTKキナーゼ阻害剤を含むBcr経路を阻害する薬剤は、癌の前臨床モデルにおいて有効性を示す。前述の実施例において記載される化合物のインビボ効果は、腫瘍異種移植片モデル等の当業者に既知である様々な癌の動物モデルにおいて示されると予想される。これらのモデルは、典型的に、ラット、ほとんどの場合、マウスにおいて行われるが、研究目標に好都合であるような他の動物種において行われてもよい。本明細書に開示される化合物、生成物、および組成物は、マウス腫瘍異種移植片モデル等の当業者に既知である様々な癌の動物モデルにおいてインビボ効果を示されると予想される。

20

【 0 4 3 2】

化合物のインビボ効果は、マウス腫瘍異種移植片研究において評価され得、ある可能性がある研究プロトコルを、本明細書に記載する。簡潔に述べると、細胞(100mLの培養培地中の2~5×10⁶)を、無胸腺nu/nuヌードマウス(5~6週齢、18~22g)の右脇腹に皮下移植した。本発明の試験化合物のために、腫瘍異種移植片研究に使用される一般的な細胞株は、BxPC-3であろう。これらの研究のためのその他の好適な細胞株は、GRANTA-519、OPM-2、およびラモス(RA-1)細胞である。本明細書に記載されるように、このプロトコルのために採取する前に、細胞を培養する。

30

【 0 4 3 3】

移植後、腫瘍を、動物が処理群(例えば、ビヒクル、陽性対照、および試験化合物の様々な用量レベル)に無作為化される前に、100mm³まで成長させ、1群当たりの動物数は、一般に、8~12匹である。研究の1日目は、動物が第1の投与を受容する日に対応する。試験化合物の有効性は、研究の目的に応じて様々な長さの研究において決定され得る。一般的な研究期間は、14、21、および28日間である。投与頻度(例えば、動物が、毎日、1日おきに、2日おきに、またはその他の頻度で、試験化合物を用いて投与されるかにかかわらず)は、試験化合物の毒性および効力に応じてそれぞれの研究に対して決定される。一般的な研究設計は、週末において回復させる、試験化合物を用いて、毎日(月~金曜日)投与することを含み得る。研究を通じて、腫瘍体積および体重は、週に2回測定される。研究の終了時に、動物は、殺処分し、腫瘍を採取し、さらなる分析のために冷凍する。

40

【 0 4 3 4】

あるいは、マウス骨髄腫モデル骨髄腫が使用され得る。5T33多発性骨髄腫は、C57BL/KaLwRijマウスにおいて自然に生じる一連の移植可能なマウス骨髄腫のうちの1つである。簡潔に述べると、5T33マウス骨髄腫細胞は培養され、次いで、哺乳類Btkを過剰発現する発現ベクターまたはBtkの発現構築物を有さない対照ベクターでトランスフェクトされ得る。骨髄腫の阻害における開示される化合物の有効性は、C57BL/KaLwRijの尾静脈中への5×10⁵5T33細胞(100μL PBS)

50

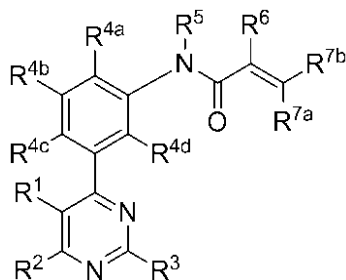
の注射後に評価され得る。典型的には、各治療群は10匹のマウスで構成され、研究群には次を含む：a) 対照ベクターでトランスフェクトされた5T33細胞を注射された動物における薬物治療、b) Btkを過剰発現する発現構築物でトランスフェクトされた5T33細胞を注射された動物における薬物治療、c) 対照ベクターでトランスフェクトされた5T33細胞を注射された動物におけるビヒクル治療、ならびにd) Btkを過剰発現する発現構築物でトランスフェクトされた5T33細胞を注射された動物におけるビヒクル治療。薬物の種々のレベルは試験され得、投与経路は、各送達経路に対する好適なビヒクルの可用性および特定の化合物可溶性に応じて、経口送達、腹腔内注射、または静脈内注射のいずれかであり得る。実験は、薬物治療されたマウスが4週間続く血清ヒト免疫グロブリンレベルに基づいて完全寛解に達した場合、または対照マウスが高腫瘍負荷によって発病した場合に終了する。またこのモデルを使用して、別の抗骨髄腫薬剤、例えば、ボルテズミブ(bortezomib)と組み合わせて使用される開示される化合物の治療効果を評価することもできる。各研究群の動物は、腫瘍負荷および骨損傷に関して評価される。

10

【0435】

例えば、式：

【化163】



20

によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、 R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、 Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ(alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基

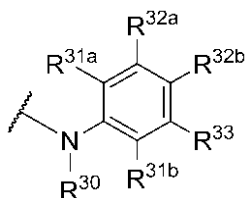
30

40

50

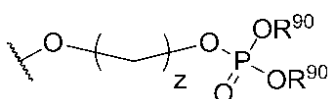
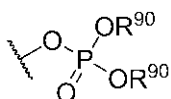
で置換された5員または6員のC3 - C6複素環であり、 R^2 が、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ(alkyoxym)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ(alkyoxym)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、-(C1 - C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}、および-SO₂R¹²から選択されるか、あるいは、式中、 R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0 ~ 2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C1 - C6アルキル、C1 - C6アルコキシ、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3 ~ 7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、 R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、およびAr¹から選択され、 R^{12} が、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、およびAr³から選択され、各Ar³が、存在する場合、独立して、シアノ、C1 - C6アルキル、C1 - C6ハロアルキオキシ(alkyoxym)、C1 - C6ハロアルキルおよびC1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、ならびに-SO₂R²²から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリアルから選択され、各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択され、 R^3 が、式：

【化164】



によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素およびC1 - C6アルキルから選択され、 R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ(alkyoxym)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ(alkyoxym)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、および-SO₂R¹⁵から選択され、各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ(alkyoxym)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ(alkyoxym)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、-SO₂R¹⁶、ならびに式：

【化165】



10

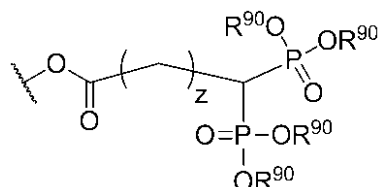
20

30

40

50

、および



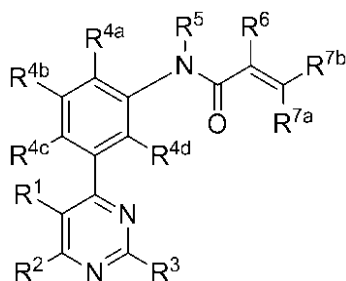
によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、 z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、 R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、 R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、 m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、 R^{50} が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および C 1 - C 3 アルキルから選択され、 Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、 R^5 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^6 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および $-(C 1 - C 3 \text{ アルキル}) - N(C 1 - C 3 \text{ アルキル})(C 1 - C 3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体が、癌の動物モデルにおける抗腫瘍活性および / または増加した生存といったそのようなインビボ効果を示すことが予期される。

35. 予測的な薬学的組成物の実施例

【0436】

これらの実施例の全体を通して使用されるとき、「活性成分」は、1 つ以上の開示される化合物または開示される作製方法の生成物を指す。例えば、活性成分は、式：

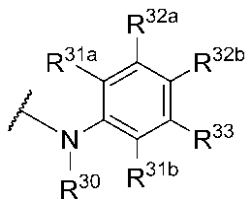
【化166】



によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、 $-(C 1 - C 6 \text{ アルキル}) - NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、 R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、 R^9 が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6

ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - S O₂ R²¹ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R²¹ が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R¹⁰ が、A r² および - (C 1 - C 6 アルキル) - A r² から選択され、A r² が、存在する場合、ハロゲン、- C N、- N H₂、- O H、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに C y¹ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルであり、C y¹ が、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、R² が、水素、ハロゲン、- C N、- N H₂、- O H、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- (C 1 - C 6 アルキル) - N R^{11a} R^{11b}、および - S O₂ R¹² から選択されるか、あるいは、式中、R¹ および R² が、任意に共有結合され、中間炭素、および 0 ~ 2 個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、- O H、- C N、- N H₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および A r¹ から選択され、R¹² が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および A r³ から選択され、各 A r³ が、存在する場合、独立して、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - S O₂ R²² から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、各 R²² が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、R³ が、式：

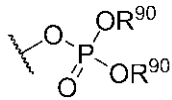
【化 1 6 7】



によって表される構造を有する基であり、式中、R³⁰ が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- C N、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂ R¹⁵ から選択され、各 R¹⁵ が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1

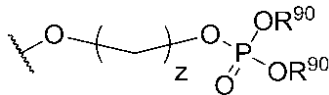
- C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、 R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、-SO₂R¹⁶、ならびに式：

【化 1 6 8】

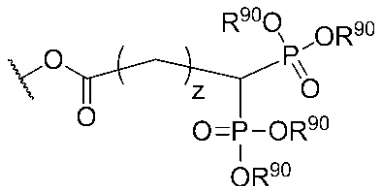


10

、



、および



20

によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R¹⁶が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、R⁹⁰の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、R³³が、-Cy²、-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy²、および -NR⁵⁰-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy²から選択され、m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、R⁵⁰が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{51a}および R^{51b}の各出現が、独立して、水素および C 1 - C 3 アルキルから選択され、Cy²が、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、および R^{4d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、R⁵が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R⁶が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、R^{7a}および R^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および -(C 1 - C 3 アルキル)-N(C 1 - C 3 アルキル)(C 1 - C 3 アルキル)から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を含むことが理解される。

30

【0 4 3 7】

40

本発明の製剤に関する典型的な実施例のレシピを、以下に記載する。本発明に従って所望の投薬量における開示される化合物を用いる充填ゼラチンカプセル剤、液体乳濁液/懸濁液、軟膏、坐剤、または咀嚼錠形態等の種々の他の剤形が本明細書に適用され得る。好適な剤形を調製するための種々の従来の技術が、本明細書ならびに標準的な参考テキスト、例えば、British and US Pharmacopoeias、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.)、および Martindale The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press) において開示されるもの等の予測的な薬学的組成物を調製するために使用され得る。

【0 4 3 8】

50

この参考文献の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

a．経口投与用の薬学的組成物

【0439】

錠剤は、次のように調製され得る。

構成要素	量
活性成分	10～500mg
ラクトース	100mg
結晶性セルロース	60mg
ステアリン酸マグネシウム	5
デンプン(例えば、ジャガイモデンプン)	以下に示される総重量を産生するために必要な量
合計(1カプセル剤当たり)	1000mg

10

【0440】

あるいは、約100mgの開示の化合物、50mgのラクトース（一水和物）、50mgのトウモロコシデンプン（天然）、10mgのポリビニルピロリドン（PVP25）（例えば、BASF、Ludwigshafen、Germanyから）、および2mgのステアリン酸マグネシウムを、1錠剤当たりを使用する。活性成分、ラクトース、およびデンプンの混合物を、水におけるPVPの5%溶液（m/m）で顆粒化する。乾燥後、顆粒を、ステアリン酸マグネシウムと、5分間混合する。この混合物を、通常の錠剤プレス（例えば、錠剤の形状：直径8mm、曲率半径12mm）を使用して成形する。適用される成形力は、典型的に、約15kNである。

20

【0441】

あるいは、開示される化合物は、経口用途に製剤化された懸濁液において投与され得る。例えば、約100～5000mgの所望の開示される化合物、1000mgのエタノール（96%）、400mgのキサンタンゴム、および99gの水を、攪拌により組み合わせる。約10～500mgの所望の開示される化合物の単回用量が、10mlの経口懸濁液により提供され得る。

【0442】

30

これらの実施例では、活性成分は、同量の本発明に従う化合物のいずれかと、具体的には、同量の例示した化合物のいずれかにより置き換えられ得る。一部の状況では、錠剤に代えて、カプセル剤、例えば、充填ゼラチンカプセル剤の使用が望ましい場合がある。錠剤またはカプセル剤の選択は、使用される具体的な開示される化合物の物理化学的な特徴に、ある程度左右されるだろう。

【0443】

経口調製物を作製するための代替となる有用な担体の例は、ラクトース、スクロース、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶性セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等である。これらの代替となる担体は、所望の溶解性、吸収性、および製造特性に必要であれば、上記所定のものと同置換され得る。

40

【0444】

ヒトへの使用に関する薬学的組成物の使用に関する、1錠剤当たりの開示される化合物の量は、好適な動物モデル、例えば、ラットおよび少なくとも1つの非げっ歯類種において取得された毒性学データおよび薬物動態データから決定され、ヒトの臨床試験データに基づいて調節される。例えば、開示される化合物は、錠剤の投与単位当たり、約10～1000mgのレベルで存在するのが適切であり得る。

b．注射用途における薬学的組成物

【0445】

50

非経口組成物は、次のように調製され得る。

構成要素	量*
活性成分	10～500mg
炭酸ナトリウム	560mg*
水酸化ナトリウム	80mg*
蒸留除去された無菌水	以下に示される総量を調製するために十分な分量。
合計(1カプセル剤当たり)	1 アンプル当たり 10ml

* 活性成分の量および活性成分の形態、例えば、活性成分の特定の塩型との関連で、生理学的 pH を維持するのに必要であれば、量は調節される。

10

【0446】

あるいは、静脈内注射の薬学的組成物は、任意に、最大約 15 % の Cremophor EL、および任意に、最大 15 % のエチルアルコール、および任意に、最大 2 当量のクエン酸または塩酸等の薬学的に好適な酸が使用される、生理食塩水中に約 100 ~ 5000 mg の開示される化合物、15 g のポリエチレングリコール 400、および 250 g の水を含む組成物で使用され得る。このような注射可能組成物の調製は、次のようにして達成され得る：本開示される化合物およびポリエチレングリコール 400 を、攪拌しながら水に溶解させる。この溶液を、無菌濾過し（孔径 0.22 μm）、無菌条件下において、加熱滅菌した注入ボトルに充填する。この注入ボトルを、ゴム栓で密封する。

20

【0447】

さらなる実施例では、静脈内注射用の薬学的組成物は、約 10 ~ 5000 mg の開示される化合物、標準的な生理食塩水溶液、任意に最大 15 重量 % の Cremophor EL、および任意に、最大 15 重量 % のエチルアルコール、および任意に、最大 2 当量のクエン酸または塩酸等の薬学的に好適な酸を含む組成物で使用され得る。調製は、次のようにして達成され得る：所望の開示される化合物を、攪拌しながら、生理食塩水溶液に溶解させる。任意に、Cremophor EL、エチルアルコール、または酸を添加する。この溶液を、無菌濾過し（孔径 0.22 μm）、無菌条件下において、加熱滅菌した注入ボトルに充填する。この注入ボトルを、ゴム栓で密封する。

【0448】

この実施例では、活性成分は、同量の本発明に従う化合物のいずれかと、具体的には、同量の例示した化合物のいずれかにより置き替えられ得る。

30

【0449】

ヒトへの使用に関する薬学的組成物の使用に関する、1 アンプル当たりの開示される化合物の量は、好適な動物モデル、例えば、ラットおよび少なくとも 1 つの非げっ歯類種において取得された毒性学データおよび薬物動態データから決定され、ヒトの臨床試験データに基づいて調節される。例えば、開示される化合物は、錠剤の投与単位当たり、約 10 ~ 1000 mg のレベルで存在するのが適切であり得る。

【0450】

非経口の調製物に適した担体は、例えば、溶解剤または pH 調節剤としての役割を果たす、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等と使用され得る、水、生理食塩水溶液等である。非経口の調製物は、投与単位当たりに、好ましくは、50 ~ 1000 mg の開示される化合物を含有する。

40

【0451】

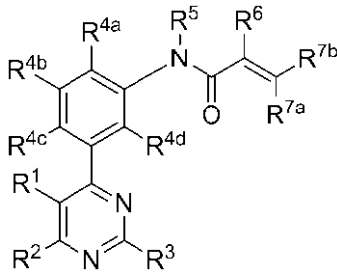
本発明の範囲または精神から逸脱することなく、本発明において種々の修正および変形が行われ得ることは、当業者に明らかであろう。本発明の他の実施形態は、本明細書の考慮および本明細書に開示される本発明の實踐から、当業者に明らかであろう。本明細書および実施例は、例示としてのみ考慮され、本発明の真の範囲および趣旨は、以下の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

50

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔 1 〕 式：

【化 1】



10

によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-NHR^{10}$ 、 $-(C=O)NHR^{10}$ 、および $-SO_2R^9$ から選択され、

R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、

R^9 が、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、

20

各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{21}$ から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、

各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから選択され、

30

R^{10} が、 Ar^2 および $-(C1-C6アルキル)-Ar^2$ から選択され、
 Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキルおよび $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、

Cy^1 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ ハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ハロアルキル、および $C1-C6$ ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員の $C3-C6$ 複素環であり、

40

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、 $C1-C6$ シアノアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、 $C1-C6$ ジアルキルアミノ、 $-(C1-C6アルキル)-NR^{11a}R^{11b}$ 、および $-SO_2R^{12}$ から選択されるか、あるいは、

R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0～2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C1-C6$ モノハロアルキル、 $C1-C6$ ポリハロアルキル、 $C1-C6$ モノアルキルアミノ、および $C1-C6$ ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、ま

50

たは 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、

R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、

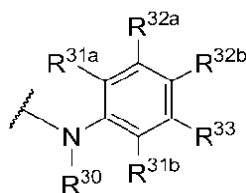
R^{12} が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、

各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに $-SO_2R^{22}$ から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、

各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

R^3 が、式：

【化 2】



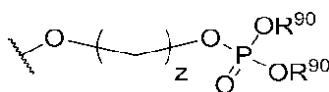
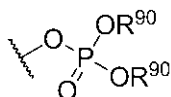
によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、

R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および $-SO_2R^{15}$ から選択され、

各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、 $-SO_2R^{16}$ 、ならびに式：

【化 3】



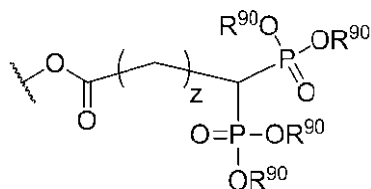
、および

10

20

30

40



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、

R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、

R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、

m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、

R^{50} が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、

R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および C 1 - C 3 アルキルから選択され、

Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、

R^5 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、

R^6 が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、かつ

R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および $-(C 1 - C 3 \text{ アルキル}) - N (C 1 - C 3 \text{ アルキル}) (C 1 - C 3 \text{ アルキル})$ から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体。

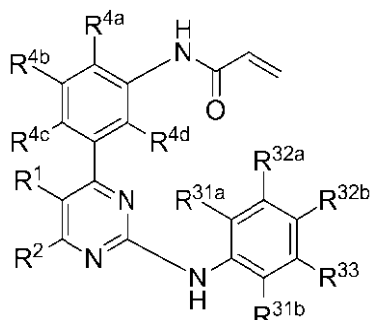
〔2〕 R^1 が、ハロゲンであり、 R^2 が、水素である、前記〔1〕に記載の化合物。

〔3〕 R^1 および R^2 が、共有結合され、中間炭素、および 2 個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたピラゾリルを含む、前記〔1〕に記載の化合物。

〔4〕 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素およびハロゲンから選択される、前記〔1〕に記載の化合物。

〔5〕前記化合物が、式：

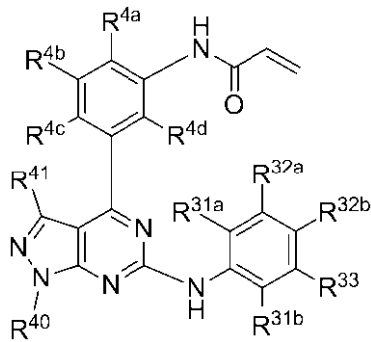
【化 4】



によって表される構造を有する、前記〔1〕に記載の化合物。

〔 6 〕前記化合物が、式：

【化 5】

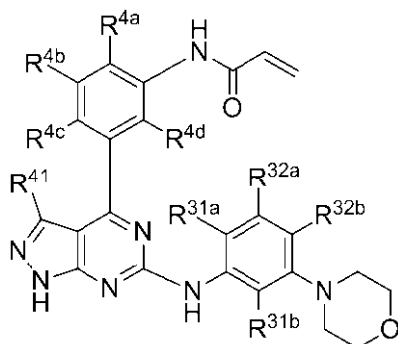


10

によって表される構造を有し、式中、 R^{40} が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、 R^{41} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択される、前記〔 1 〕に記載の化合物。

〔 7 〕前記化合物が、式：

【化 6】



20

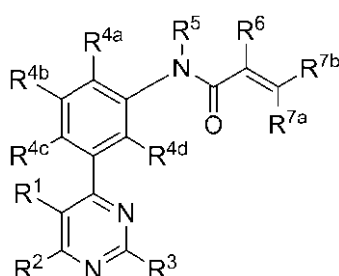
によって表される構造を有し、式中、 R^{41} が、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択される、前記〔 1 〕に記載の化合物。

30

〔 8 〕治療有効量の、前記〔 1 〕～〔 7 〕に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

〔 9 〕哺乳動物における無制御な細胞増殖の障害の治療のための方法であって、前記哺乳動物に、有効量の少なくとも1つの、式：

【化 7】



40

によって表される構造を有する化合物であって、式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、-(C 1 - C 6 アルキル)-NR^{8a}R^{8b}、-NHR¹⁰、-(C=O)NHR¹⁰、および-SO₂R⁹から選択され、

50

R^{8a} および R^{8b} のそれぞれが、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、

R^9 が、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、および Ar^1 から選択され、

各 Ar^1 が、存在する場合、独立して、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C1 - C6アルキル、C1 - C6ハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6ハロアルキルおよびC1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、ならびに-SO₂ R^{21} から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、

10

各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択され、

R^{10} が、 Ar^2 および-(C1 - C6アルキル)- Ar^2 から選択され、

Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C1 - C6アルキル、C1 - C6ハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6ハロアルキルおよびC1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルであり、

20

Cy^1 が、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C1 - C6アルキル、C1 - C6ハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6ハロアルキル、およびC1 - C6ポリハロアルキルから選択される0、1、2、または3個の基で置換された5員または6員のC3 - C6複素環であり、

R^2 が、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6ポリハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、-(C1 - C6アルキル)-NR^{11a} R^{11b} 、および-SO₂ R^{12} から選択されるか、あるいは、

R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および0 ~ 2個のヘテロ原子と一緒に、ハロゲン、-OH、-CN、-NH₂、C1 - C6アルキル、C1 - C6アルコキシ、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換された3 ~ 7員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、

30

R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、

R^{12} が、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、

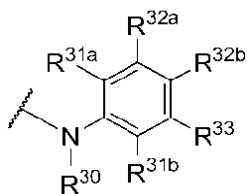
40

各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C1 - C6アルキル、C1 - C6ハロアルキオキシ(alkoxy)、C1 - C6ハロアルキルおよびC1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6シアノアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、C1 - C6ジアルキルアミノ、ならびに-SO₂ R^{22} から独立して選択される0、1、2、または3個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、

各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、C1 - C6アルキル、C1 - C6モノハロアルキル、C1 - C6ポリハロアルキル、C1 - C6モノアルキルアミノ、およびC1 - C6ジアルキルアミノから選択され、

R^3 が、式：

【化 8】



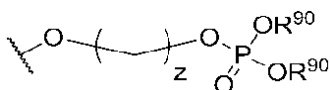
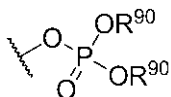
によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、

R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および $-SO_2R^{15}$ から選択され、

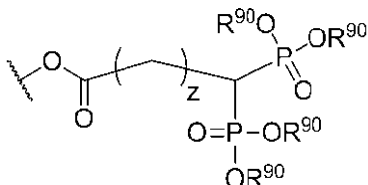
各 R^{15} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkoxy)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、 $-SO_2R^{16}$ 、ならびに式：

【化 9】



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R^{16} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、およびC 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

z が、1、2、および3から選択される整数であり、

R^{90} の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、

R^{33} が、 $-Cy^2$ 、 $-O-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ 、および $-NR^{50}-(CR^{51a}R^{51b})_m-Cy^2$ から選択され、

m が、1、2、3、および4から選択される整数であり、

R^{50} が、水素およびC 1 - C 6 アルキルから選択され、

R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素およびC 1 - C 3 アルキルから選択され、

Cy^2 が、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 -

10

20

30

40

50

C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、および R^{4d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-NH₂、-OH、-CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、

R⁵が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、

R⁶が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、かつ

R^{7a}および R^{7b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および - (C 1 - C 3 アルキル) - N (C 1 - C 3 アルキル) (C 1 - C 3 アルキル) から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含む、方法。

10

〔 1 0 〕無制御な細胞増殖の障害の治療を必要とする哺乳動物を特定するステップをさらに含む、前記〔 9 〕に記載の方法。

〔 1 1 〕前記哺乳動物が、前記投与するステップの前に、無制御な細胞増殖の障害の治療を必要とする診断されている、前記〔 9 〕に記載の方法。

〔 1 2 〕無制御な細胞増殖の前記障害が、タンパク質キナーゼ機能不全に関連付けられ、前記タンパク質キナーゼが、チロシンタンパク質キナーゼの T e c ファミリーのメンバーである、前記〔 9 〕に記載の方法。

〔 1 3 〕前記タンパク質キナーゼが、チロシン - タンパク質キナーゼ B T K である、前記〔 1 2 〕に記載の方法。

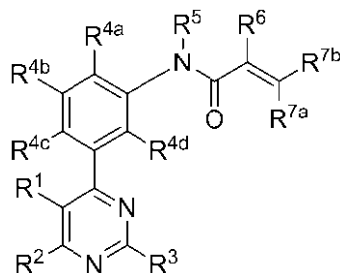
20

〔 1 4 〕無制御な細胞増殖の前記障害が、癌である、前記〔 9 〕に記載の方法。

〔 1 5 〕前記癌が、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、B 細胞型非ホジキンリンパ腫、および大型 B 細胞型リンパ腫から選択される、前記〔 1 4 〕に記載の方法。

〔 1 6 〕哺乳動物における炎症性障害の治療のための方法であって、前記哺乳動物に、有効量の少なくとも 1 つの、式：

【化 1 0】



30

によって表される構造を有する化合物であって、式中、R¹が、水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- (C 1 - C 6 アルキル) - N R^{8a} R^{8b}、- N H R¹⁰、- (C = O) N H R¹⁰、および - S O₂ R⁹から選択され、

40

R^{8a}および R^{8b}のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および A r¹から選択され、

R⁹が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および A r¹から選択され、

各 A r¹が、存在する場合、独立して、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - S O₂ R²¹から独立して選択さ

50

れる 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、

各 R^{21} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

R^{10} が、 Ar^2 および - (C 1 - C 6 アルキル) - Ar^2 から選択され、

Ar^2 が、存在する場合、ハロゲン、- CN、- NH_2 、- OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに Cy^1 から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルであり、

Cy^1 が、ハロゲン、- NH_2 、- OH、- CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、

R^2 が、水素、ハロゲン、- CN、- NH_2 、- OH、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- (C 1 - C 6 アルキル) - $NR^{11a}R^{11b}$ 、および - SO_2R^{12} から選択されるか、あるいは、

R^1 および R^2 が、任意に共有結合され、中間炭素、および 0 ~ 2 個のヘテロ原子と一緒にになり、ハロゲン、- OH、- CN、- NH_2 、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルキオキシ、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 3 ~ 7 員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、

R^{11a} および R^{11b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、および Ar^1 から選択され、

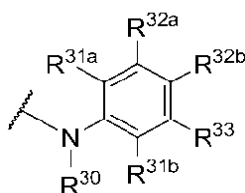
R^{12} が、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および Ar^3 から選択され、

各 Ar^3 が、存在する場合、独立して、シアノ、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (alkyox y)、C 1 - C 6 ハロアルキルおよび C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、ならびに - SO_2R^{22} から独立して選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換されたフェニルおよび単環式ヘテロアリールから選択され、

各 R^{22} が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

R^3 が、式：

【化 11】



によって表される構造を有する基であり、式中、 R^{30} が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、

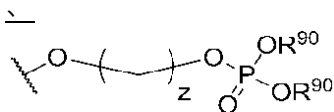
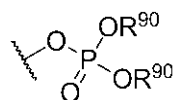
R^{31a} および R^{31b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- NH_2 、- OH、

- CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、および - S O₂R¹⁵ から選択され、

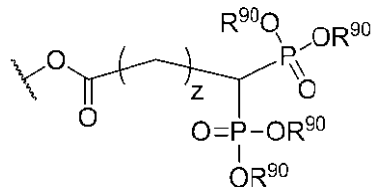
各 R¹⁵ が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

R^{32a} および R^{32b} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ポリハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 シアノアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、C 1 - C 6 ジアルキルアミノ、- S O₂R¹⁶、ならびに式：

【化 1 2】



、および



によって表される構造を有する基から選択され、式中、各 R¹⁶ が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、C 1 - C 6 ポリハロアルキル、C 1 - C 6 モノアルキルアミノ、および C 1 - C 6 ジアルキルアミノから選択され、

z が、1、2、および 3 から選択される整数であり、

R⁹⁰ の各出現が、存在する場合、独立して、水素、C 1 - C 8 アルキル、およびフェニルから選択され、

R³³ が、- C y²、- O - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y²、および - N R⁵⁰ - (C R^{51a} R^{51b})_m - C y² から選択され、

m が、1、2、3、および 4 から選択される整数であり、

R⁵⁰ が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、

R^{51a} および R^{51b} の各出現が、独立して、水素および C 1 - C 3 アルキルから選択され、

C y² が、ハロゲン、- N H₂、- O H、- CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 ハロアルキオキシ (a l k y o x y)、C 1 - C 6 ハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択される 0、1、2、または 3 個の基で置換された 5 員または 6 員の C 3 - C 6 複素環であり、

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、および R^{4d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、- N H₂、- O H、- CN、C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 モノハロアルキル、および C 1 - C 6 ポリハロアルキルから選択され、

R⁵ が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、

R⁶ が、水素および C 1 - C 6 アルキルから選択され、かつ

R^{7a} および R^{7b} のそれぞれが、独立して、水素、C 1 - C 6 アルキル、および - (C 1 - C 3 アルキル) - N (C 1 - C 3 アルキル) (C 1 - C 3 アルキル) から選択される、

化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは多形体を投与するステップを含む、方法。

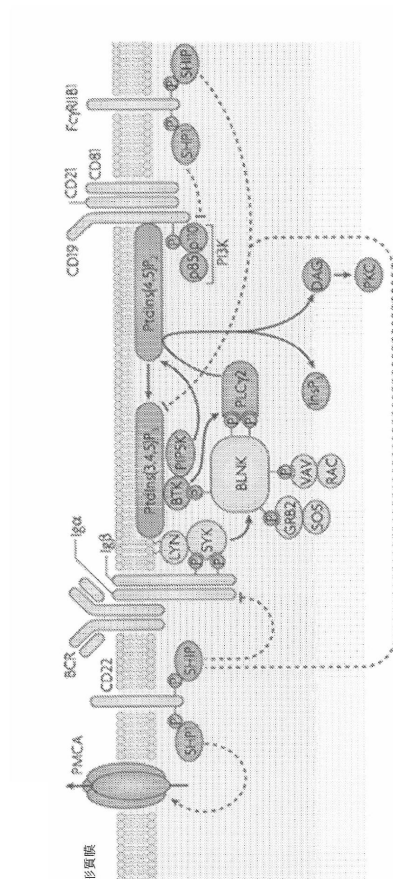
〔１７〕炎症性障害の治療を必要とする哺乳動物を特定するステップをさらに含む、前記〔１６〕に記載の方法。

〔１８〕前記哺乳動物が、前記投与するステップの前に、炎症性障害の治療を必要とすると診断されている、前記〔１６〕に記載の方法。

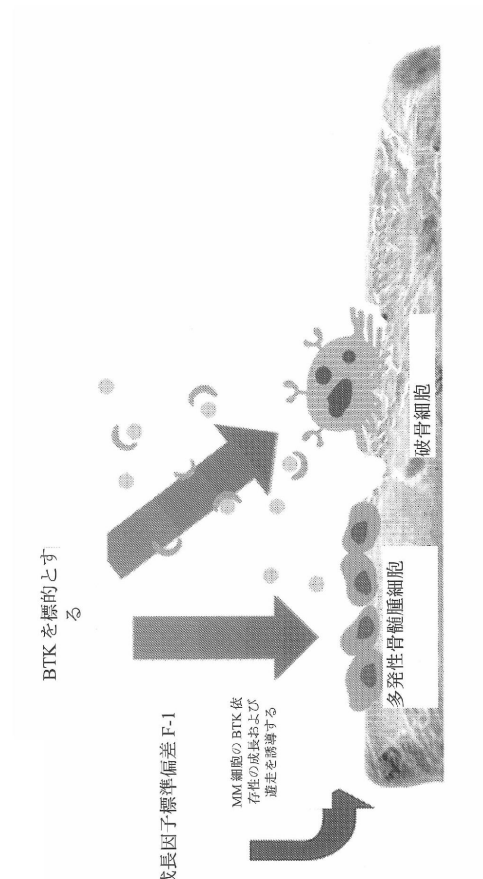
〔１９〕前記炎症性障害が、関節炎疾患である、前記〔１６〕に記載の方法。

〔２０〕前記関節炎疾患が、炎症性関節炎、変形性関節炎、リンパ球非依存性関節炎、リウマチ様関節炎から選択される、前記〔１９〕に記載の方法。

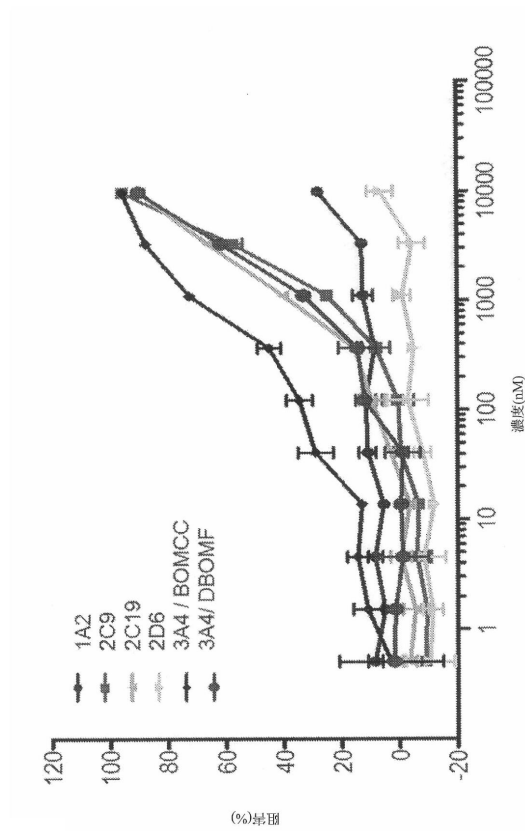
【図１】



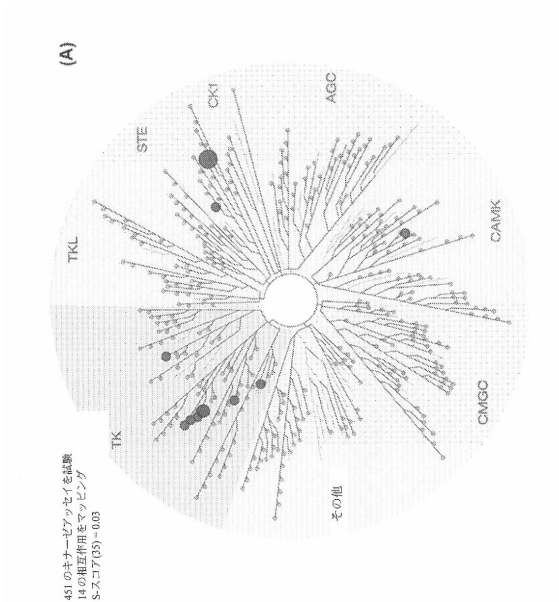
【図２】



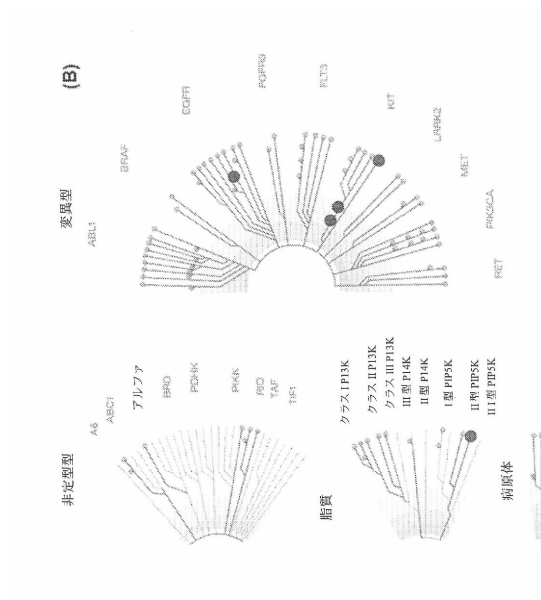
【図 3】



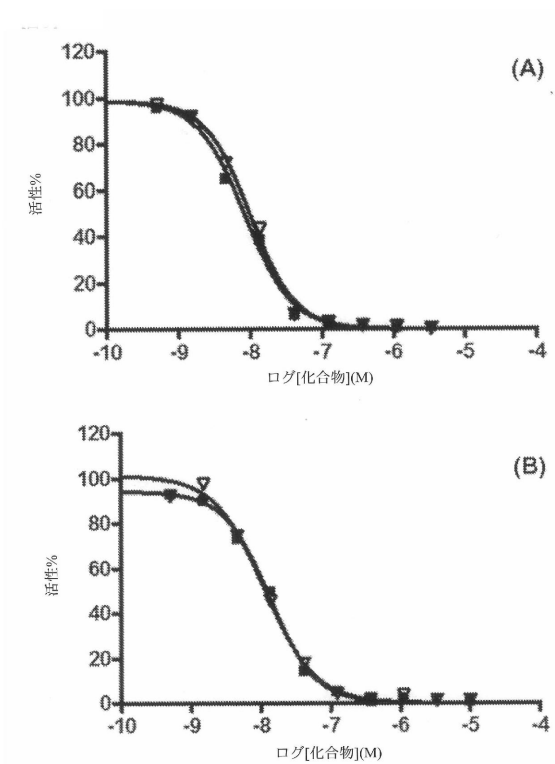
【図 4 - 1】



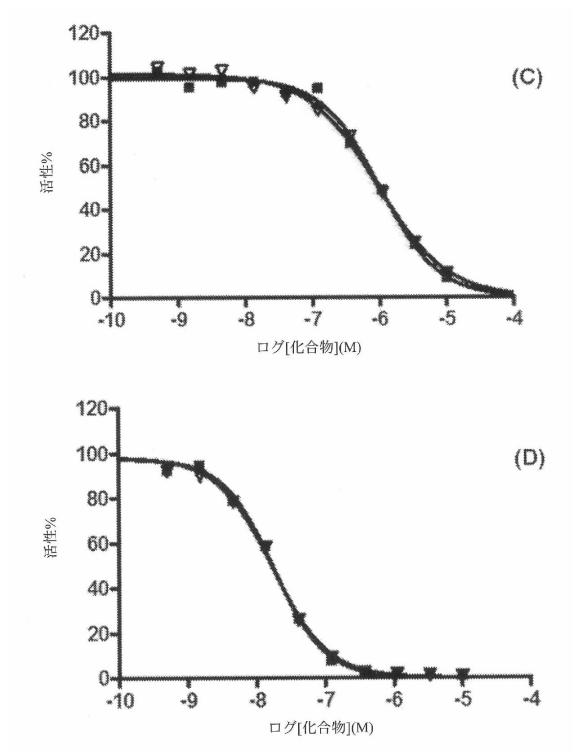
【図 4 - 2】



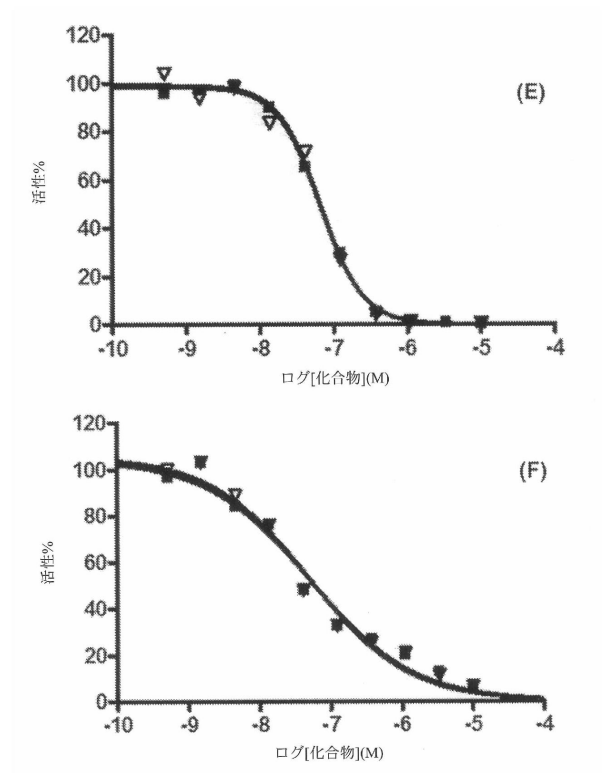
【図 5 - 1】



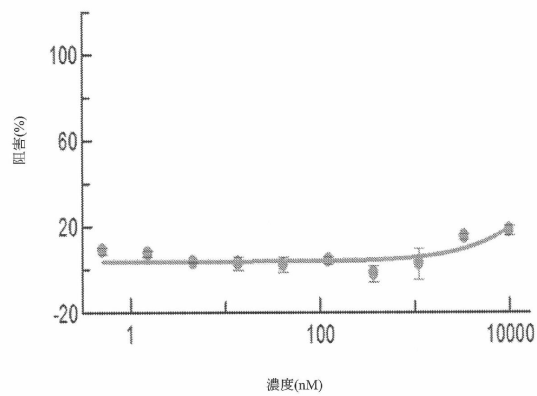
【図 5 - 2】



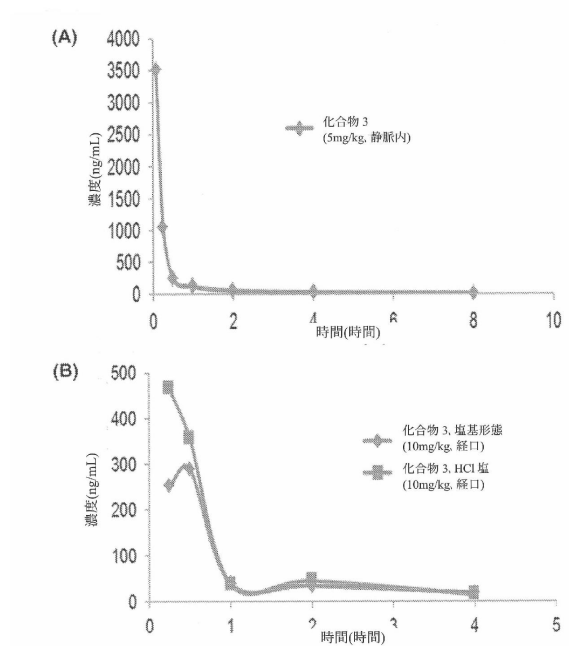
【図 5 - 3】



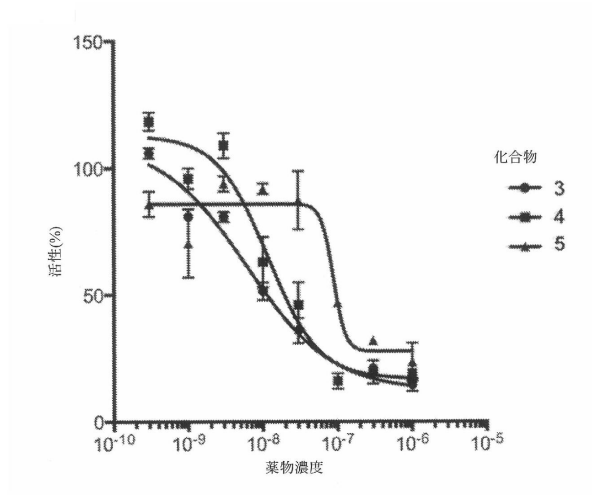
【図 6】



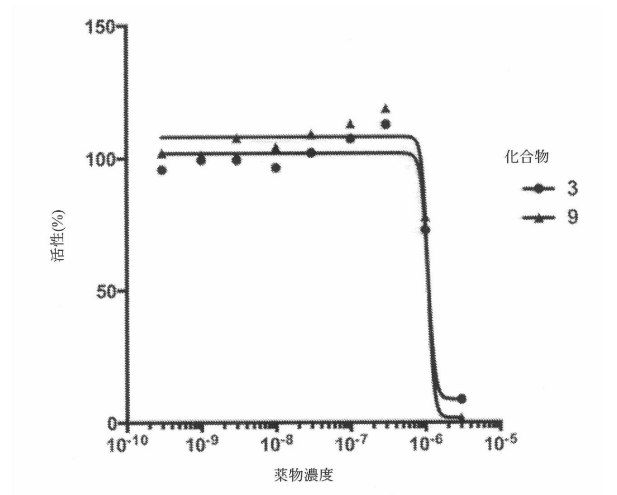
【図 7】



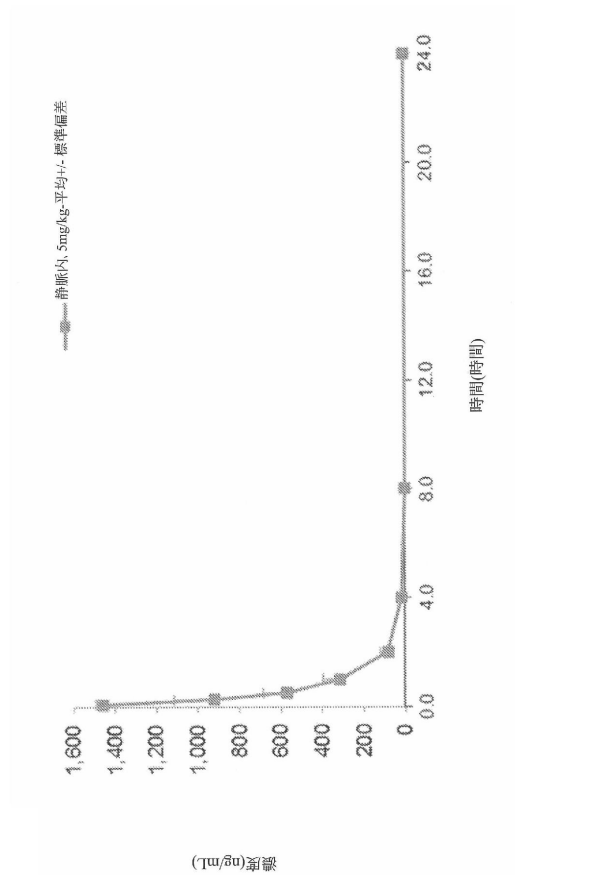
【図 8】



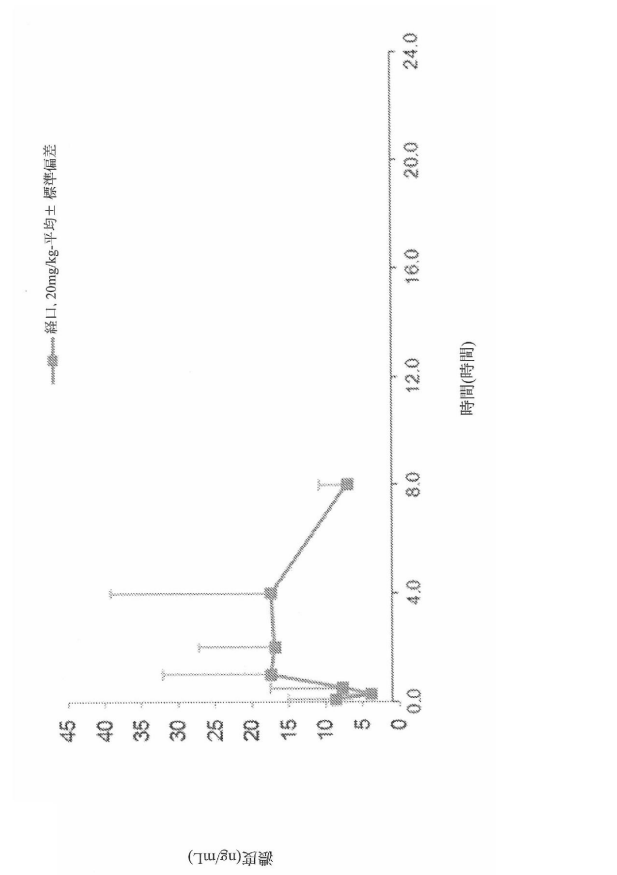
【図 9】



【図 10】



【図 11】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100136249

弁理士 星野 貴光

(72)発明者 ヴァンカヤラパティ ハリブラサッド

アメリカ合衆国 ユタ州 8 4 0 2 0 ドライバー サウス シュガー ベリー ロード 1 1 5
8

(72)発明者 ソルナ ヴェンカタスワミー

アメリカ合衆国 ユタ州 8 4 1 0 8 ソルト レイク シティ ユニヴァーシティー ヴィレッ
ジ # 8 3 1

(72)発明者 ワーナー スティーブン エル

アメリカ合衆国 ユタ州 8 4 0 9 4 サンディ ホーリー リッジ ロード 1 2 3 7

(72)発明者 ベアーズ デイヴィッド ジェー

アメリカ合衆国 ユタ州 8 4 0 0 4 アルパイン 9 0 0 エス 1 2 8 7 イー

(72)発明者 シャルマ スニル

アメリカ合衆国 ユタ州 8 4 1 0 3 ソルト レイク シティ エッジコーム ドライブ 9 1

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 0 5 3 (WO , A 2)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)